DIALYSE DURCH PERFUSION ISOLIERTER ILEUM- UND COLONSCHLINGEN

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Wolfgang Erich Vogt

Saarbrücken

1973

1974

AUS DER UROLOGISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
DIREKTOR: PROF.DR.MED. C. E. A L K E N

DIALYSE DURCH PERFUSION ISOLIERTER ILEUM- UND COLONSCHLINGEN

I N A U G U R A L D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung der Doktorwürde
der
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

1973

vorgelegt von
Wolfgang Erich Vogt
geb.am 4.9.1945 in Völklingen

Dekan: Prof. Dr. med. G. A. J U T Z L E R
Referent: Prof. Dr. med. P. M A Y

Die mündliche Promotionsprüfung wurde am ..4.2.1974...abgelegt.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Meinen Eltern gewidmet

Inhalt

	Seite
EINLEITUNG	1
LITERATURÜBERBLICK	3
EIGENE UNTERSUCHUNGEN	
1) Versuchstiere	17
2) Methodik	19
VERSUCHSVERLÄUFE UND ERGEBNISSE	
1) Ileumausschaltungen	28
2) Colonausschaltungen	44
DISKUSSION	53
ZUSAMMENFASSUNG	65
SCHRIFTTUM	66

Einleitung

Seit 1923 wurden die verschiedensten Methoden zur Therapie der chronischen Niereninsuffizienz angegeben. Anders als beim akuten Nierenversagen mit Anurie, das mit einiger Wahrscheinlichkeit reversibel ist und überbrückend behandelt werden kann durch intermittierende Kurzzeitdialysen nach KOLFF (1946), HAMBURGER (1956) und SCRIBNER (1960) oder nach GANTER (1932) und GROLLMANN (1951), liegen beim chronischen Nierenversagen irreversibele Veränderungen vor (Glomerulonephritis, Pyelonephritis etc.). Unbehandelt sterben solche Patienten in der Urämie. Dem Arzt stehen nun drei grundsätzliche Therapiemöglichkeiten zur Verfügung:

1. Eiweißarme Diät und Versuche einer Regulierung des Wasser- und Elektrolythaushaltes auf konservativem Wege.
2. Die Transplantation gesunder Nieren. Diese Methode steht jedoch im Augenblick noch vor größeren immunologischen Problemen.
3. Verschiedene Dialysemethoden, deren Schwierigkeiten zum Teil in der Frage der Langzeitanwendung liegen, sei es durch Verklebung im Feritonealraum bei Peritonealdialysen oder durch Thrombosierung eines arterio-venösen Shunts bei Hämodialysen.

Daraus ist ersichtlich, daß weiterhin andere - evtl. komplikationsärmere - Dialysemethoden gesucht werden mußten. KOLFF (1947) beschrieb nun erstmals eine neue Methodik - Perfusion isolierter Dünndarmschlingen - die bei strenger Auswahl der Patienten einen gefahrlosen und recht einfachen Behandlungs-

modus selbst über lange Zeiträume hinweg versprach. Versuche, die Schleimhaut des Intestinaltraktes für Dialyseverfahren als Austauschfläche zu verwenden, sind seither mit unterschiedlichen Methoden wiederholt worden. Die bekanntesten Verfahren sind:

1. Perfusion des gesamten Darmes.
2. Durchspülung bestimmter Darmabschnitte mit Hilfe der Miller-Abbott-Sonde ("geschlossene Perfusion").
3. Perfusion isolierter Dünndarmschlingen.

Da bisherige Untersuchungen über Darmdialysen sich hauptsächlich auf den Bereich von Duodenum und Jejunum beschränkten, prüfen wir die Reststickstoffeliminationsquoten und Elektrolytveränderungen bei Perfusion isolierter Ileumschlingen sowie des terminalen Dickdarms an beidseits nephrektomierten Tieren. Die Untersuchungen sollten vier Fragen klären:

1. Kann ein pathologisch erhöhter Kaliumspiegel in dieser Versuchsanordnung normalisiert werden?
2. Wie hoch ist die Harnstoff- und Kreatininextraktion mit Hilfe der Dialyse? Ergeben sich therapeutische Konsequenzen?
3. Welche Veränderungen erfahren die übrigen Serumelektrolyte unter der Perfusion?
4. In wieweit ist eine Wasserabsorption aus dem Ileum- und Colonbereich bei Darmperfusion vermeidbar?

L i t e r a t u r ü b e r b l i c k

"Während einer Vergleichsstudie über Harnstoff- und Ammoniumelimination im Vomitus nephrektomierter Hunde konnten wir demonstrieren, daß wirklich beachtliche Mengen an Harnstoff und Ammonium ausgeschieden wurden". (BLISS et al. 1932).

Es handelt sich dabei um den ersten, im anglo-amerikanischen Schrifttum veröffentlichten Versuch, die Magenschleimhaut zur Elimination höhermolekularer Stoffe heranzuziehen.

Auf dieser Beobachtung basierten auch die im gleichen Jahr durchgeführten Versuche von PENDLETON und WEST, den Nachweis für die Harnstoffausscheidung durch den Darm zu erbringen, wobei als Mechanismus eine einfache Diffusion nach dem Prinzip einer semipermeablen Membran postuliert wurde.

Die Experimente führten die Verfasser an Hunden durch. Jeweils die letzte Ileumschlinge wurde isoliert und mit zwei anus praeternaturales in der Bauchhaut fixiert. Nach Reanastomosierung des Restdarmes wurde doppelseitig nephrektomiert und die isolierte Darmschlinge anschließend mit physiologischer Kochsalzlösung oder isotonischer Magnesiumsulfatlösung durchspült.

Diesem Vorgehen lag folgende Überlegung zugrunde: die Darm-Mucosa als semipermeable Membran vermag aktiv in die Elimination höhermolekularer Stoffe einzugreifen, wenn eine genügend große neutrale Flüssigkeitsmenge zur Verfügung steht, die eine Neuverteilung der gelösten Stoffe im Extra- und Intracellulärraum sowie im "3. Raum" erzwingt.
Als Ergebnis fand man in der Äquilibrierzeit einen sehr

schnellen Anstieg im Harnstoffgehalt des Dialysats mit asymptotischer Annäherung an einen Maximalwert. Die Methode erwies sich folglich als effektiv, allerdings starb ein Großteil der Tiere bereits präurämisch im Elektrolytdysäquilibrium. Um genauen Einblick in die Elektrolytverschiebungen zwischen Darm und Blut zu erhalten, markierten VISSCHER und FETCHER (1944) in gleicher Versuchsanordnung eine D_2O-Lösung mit radioaktivem Chlor und Natrium und maßen nach Einbringen der so präparierten Lösung in das Darmlumen den Wassertransport. Dabei fand man eine etwa zweihundertfach größere Wasserabsorption, als sie nach theoretischer Berechnung bei reiner Osmose zu erwarten war.

Diese Beobachtung, die VISSCHER und ROEPKE 1945 wiederholten, fand ihre Begründung in der dauernden Diffusion monovalenter Ionen in beiden Richtungen durch die Darmepithelien. Die allerdings bevorzugte Richtung: Darm → Blut - äußerte sich in einer Chlor- und Natriumverarmung der ins Darmlumen eingebrachten Flüssigkeit.

In späteren Arbeiten über Darmperfusion wurde diesen Feststellungen Rechnung getragen; mit unterschiedlicher Zusammensetzung der Dialyseflüssigkeit (Na_2SO_4, Tyrode) versuchte man die Instabilität des Elektrolythaushaltes als Todesursache auszuschalten (WHITE, HARKINS, 1947).

KOLFF (1947) und MALUF (1948) wandten nach den ermutigenden Vorversuchen von WHITE, der nach 73-stündiger Dialyse einen Rest-N-Abfall von 26 % des jeweiligen Ausgangswertes (zwischen 145 und 265 mg%) erreichte, eine modifizierte Methode der Darmperfusion erstmals beim Menschen an: die Spülung einer

2 m langen Dünndarmschlinge mit Hilfe der Miller-Abbott-Sonde bei intaktem Darm.

Als Durchflußgeschwindigkeit der Spüllösung (2%-ige Na_2SO_4) wurde 3o ccm/min. angegeben, im Gegensatz zu der von MARQUIS und SCHNELL (1948) getroffenen Feststellung, daß eine maximale Effektivität mit etwa 2,5 l/h zu erreichen ist.

Man fand eine Harnstoffclearance von 2o,9 ml/min. Jedoch wurde diese Modifikation einiger Nebenerscheinungen wegen bald wieder verlassen:

- ein Großteil des Instillates geht per vias naturales verloren,
- Gefahr des "blessing in disguise" (=Verletzung durch Arrosion der Darmwand),
- hoher Zeitaufwand.

Außerdem mußte in jedem Falle eine eiweißarme aber kohlenhydrat- und fettreiche Diät verabreicht werden. Ohne diese Maßnahmen müßte nach KOLFF "bei achtstündiger Darmdialyse eine 1 m lange Schlinge die doppelte Länge haben".

MARQUIS und SCHNELL (1948) und später de PEYSTER und STRAUS (1949) diskutierten zusätzlich folgende Punkte aufgrund ihrer Untersuchungen am ausgeschalteten Dünndarm:

- als Vorteile bietet der Dünndarm durch gefältelte Oberfläche und große Länge große Austauschflächen.
- Er bildet eine natürliche Barriere gegen Infektionen.
- Der Stoffaustauch in beiden Richtungen ist bereits Normalfunktion.

Als Nachteile werden angeführt:

1. Mangelhafte Kreatininausscheidung (lediglich durch Diffusion).

2. Zu geringe Effektivität für die Ausscheidung höhermolekularer Substanzen. Phenol, Parakresol, Indican und Guanidin - möglicherweise ebenfalls verantwortlich für die urämische Intoxikation - werden nicht meßbar eliminiert.
3. Schlecht kontrollierbarer Flüssigkeitshaushalt. Oft wird eine Rest-N-Senkung vorgetäuscht durch Dilution in großer Flüssigkeitsmenge.
4. Starker Kaliumabfall durch unkontrollierten Entzug im Dialysat.

Das letztgenannte Phänomen wurde von anderen Autoren im Tierexperiment positiv zur Behebung einer Kaliumintoxikation herangezogen. So beispielsweise von HICKS und CRUTCHFIELD (1950), die einen regelmäßigen Anstieg des Serumkaliums auf kritische Werte (über 7 mäqu/l) bei akutem Nierenversagen beobachteten und damit die Häufigkeit cardialer Todesfälle bereits in präurämischen Zuständen erklärten.

Mit Hilfe der Miller-Abbott-Sonde ("geschlossene Darmperfusion") gelang es ihnen, maximal 6,2 g Harnstoff und 1,25 g Kalium in 24 Stunden zu eliminieren bei einer Durchlaufmenge von insgesamt 16 Litern.

Aus der Tatsache, daß die Kaliumkonzentration im Dialysat wesentlich höher lag als im Serum, schloß man auf einen anderen Mechanismus zusätzlich zur reinen Diffusion, was später THOMPSON et al. (1952) bestätigten.

Wegen der Überwässerungsgefahr bei Darmperfusion - "aktive, nichtosmotische Resorptionsphase", so benannt durch VISSCHER und ROEPKE (1952) - verwendeten sie nach den Vorschlägen von de PEYSTER und STRAUS eine physiologische, leicht hypertone Spüllösung folgender Zusammensetzung:

NaCl ..... 6 g/l	$CaCl_2$ ..... o,1 g/l
$NaHCO_3$..... 3 "	$MgCl_2$ ..... o,1 g/l
Glukose..... 2o "	

Die Hyperosmolarität wurde allerdings nicht nur angestrebt, um eine Überwässerung zu vermeiden, sondern basierte auch auf der von de PEYSTER aufgestellten These, daß der entfernte Rest-Stickstoff proportional sei der Hypertonicität der Spülflüssigkeit. Bewußt wurde jedoch die 2o %-Grenze vermieden, da bei solch hohen Konzentrationen Mucosaulcerationen zu verzeichnen waren: "blessing in disguise".

In dieser Versuchsanordnung konnten die Ergebnisse de PEYSTERs ergänzt werden: man entdeckte die Abhängigkeit der extrahierten Harnstoffmenge von der Serumharnstoffkonzentration.

Auf der Suche nach geeigneten Dialyseflüssigkeiten zur Durchspülung ausgeschaltener Dünndarmschlingen kamen TWISS und KOLFF (1951) zu den gleichen Ergebnissen wie HICKS; bei einer Schlingenlänge von 2,5o m extrahierten sie eine Gesamtmenge von 8,6 g Harnstoff in 24 Stunden - bei einer nun üblich gewordenen Durchflußgeschwindigkeit von 1,5 bis 2 l/h.

Zur Abhängigkeit der Harnstoffextraktion von der Durchflußmenge und -geschwindigkeit machten THOMPSON und Mitarbeiter (1952) genauere Angaben, die später HEINTZ, RENNER und MINNER (1961) präzisierten: die Harnstoffelimination

- sinkt pro Milliliter Perfusionslösung bei steigendem Durchfluß ab,
- nimmt pro Zeiteinheit bei steigendem Durchfluß zu.

Wie aus Abb. 1 ersichtlich ist, liegt der maximale Effekt bei 2,5 l/h, was etwa 4o - 42 ml/min entspricht. Diese hohe Durchlaufrate wird man allerdings nicht zur Anwendung bringen können,

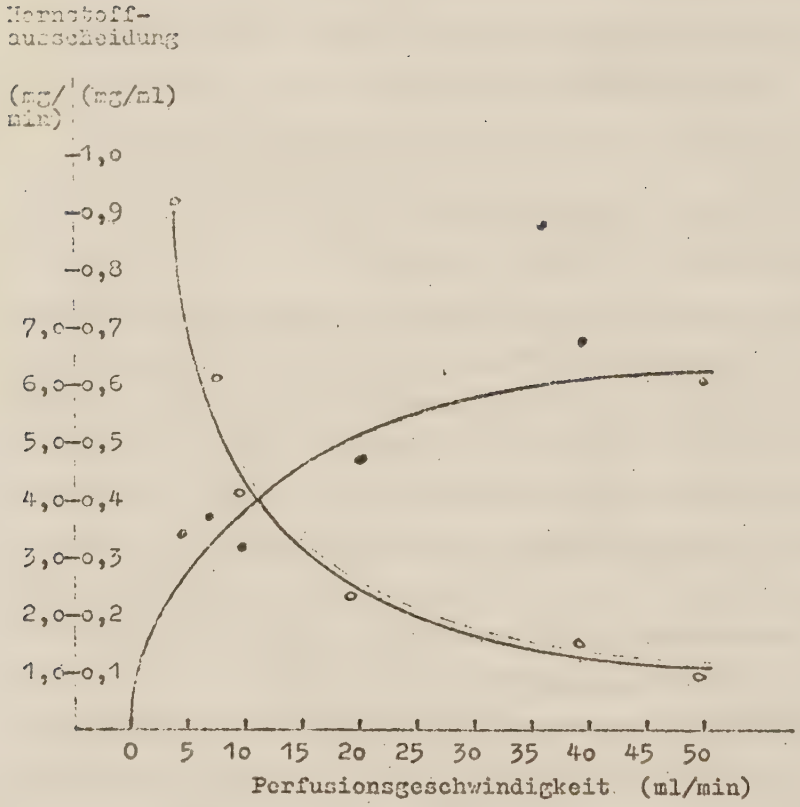

Abb.1 Beziehung zwischen Stromzeitvolumen(ml/min) in der perfundierten Darmschlinge und der Harnstoffausscheidung(mg/min)sowie der Harnstoffkonzentration(mg/ml)in der Perfusionslösung.(Nach HEINTZ,RENNER,MINNER).

da dabei durch Überdehnung der Darmschlingen Antiperistaltik und Vomitus resultieren würden. Als Optimum wird daher etwa 1,5 l/h angegeben; eine Menge, die mit bisherigen Veröffentlichungen völlig übereinstimmt.

THOMPSON et al. erreichten dabei die höchste Harnstoffextraktion aller bisher veröffentlichten Experimente mit ausgeschalteten Dünndarmschlingen: 3,8 g Harnstoff konnten maximal in einer Stunde ausgewaschen werden.

Die Autoren überprüften auch die physiologischen Veränderungen im übrigen Elektrolythaushalt bei Ileumdurchspülung:

Tab. 1.

Elektrolyte während der Dialyse	im Blut	im Perfusat
Chlorid	Zunahme	Abnahme
Natrium	Zunahme	Abnahme
Kalium	Abnahme	Zunahme
Magnesium	keine Änderung	
Phosphat	keine Änderung	
Calcium	Abnahme	Zunahme

Die starke Calciumabnahme im Serum fand ihre Erklärung in exzessiver Sekretion selbst gegen hohe Konzentrationsgradienten im Ileumbereich. Im Duodenum oder Jejunum dagegen wird es absorbiert. Diese Beobachtung wurde von PYRAH und CARE (1957) bestätigt, gleichzeitig wurde eine Therapiemöglichkeit angegeben: Zufuhr von Calcium und Dihydrotachysterol, um die Calciumresorption aus dem Darm zu steigern - außerdem Zusatz von kolloidalem Aluminium, um den Plasmagehalt an Phosphat zu senken und damit das Verhältnis zu phosphatgebundenem Calcium zu reduzieren.

In gleicher Versuchsanordnung konnte eine von MARQUIS und SCHNELL (1948) aufgestellte Hypothese erhärtet werden, daß außer Harnstoff noch weitere stickstoffhaltige Substanzen für das klinische Bild der Urämie verantwortlich zeichnen. Am deut-

lichsten sprach dafür die hohe Differenz zwischen Rest-N und Harnstoff-N von 75 mg% - dreifach bis sechsfach höher gelegen als bei normalen Nierenfunktionsverhältnissen.
Die mangelhafte Extraktion solcher Stoffe führte man auf steigende Molekülgröße zurück. SCHLOERB (1958) konnte diese Substanzen als Phenole und Guanidine identifizieren.
Natriumabsorption aus dem Dialysat, sowie Kalium- und Chlorentzug aus dem Serum entlang des Konzentrationsgefälles, durch entsprechende Zusammensetzung des Dialysats ermöglicht, könnte möglicherweise die Acidose beseitigen, was HEINTZ und Mitarbeiter in gleicher Versuchsanordnung (1961) nicht bestätigen konnten. Wie PYRAH allerdings erreichten sie 7,7 g/die Harnstoffextraktion bei einer Durchlaufgeschwindigkeit von 1 l/h, wobei der Höchstwert der intestinalen Harnstoffclearance (2,9 - 5,6 ml/min.) asymptotisch erreicht wurde. Man definierte diese Tatsache als "augmentation limit" der intestinalen Harnstoffclearance (s.Abb. 2).
Durch Zusatz von Niconacid zur Dialyseflüssigkeit ist möglicherweise eine Effektivitätssteigerung zu erreichen; eine statistisch signifikante Steigerung der Harnstoffelimination wurde jedoch nicht nachgewiesen.
Für die Eliminationsraten von Harnstoff, Kreatinin, Harnsäure und Phenolen etc., deren Diffusionsgeschwindigkeit im umgekehrten Verhältnis zur Molekülgröße steht, wurden folgende Kriterien aufgestellt: es besteht Abhängigkeit von

- der Beschaffenheit der Darmwand und ihrer Permeabilität,
- der Länge des isolierten Darmstücks,
- der Durchblutung dieses isolierten Teiles und damit von

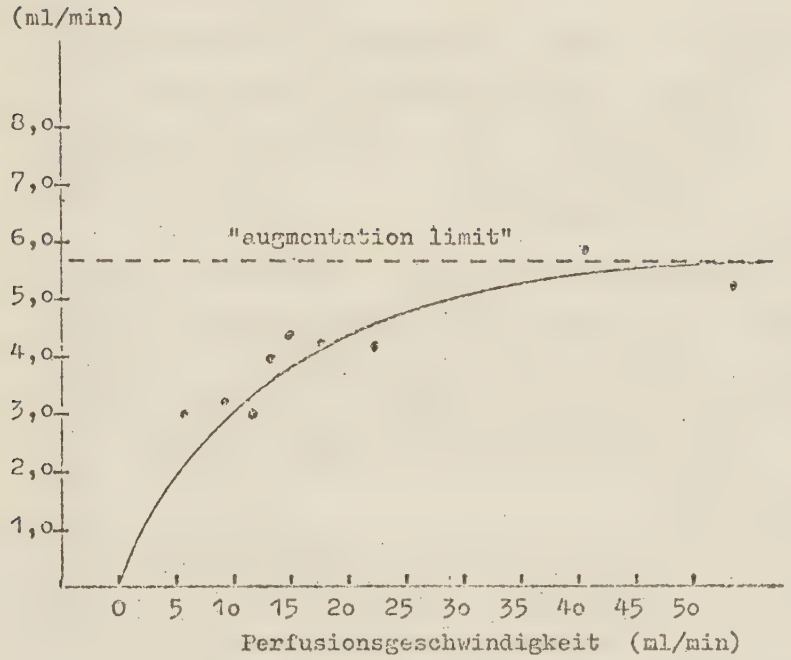

Abb.2 Intestinale Harnstoffclearance (ml/min) in Abhängigkeit von der Perfusionsgeschwindigkeit. (Nach HEINTZ,RENNER,MINNER).

der Beschaffenheit der Mesenterialgefäße,

- der Konzentration der Stoffe im Plasma,
- dem Stromzeitvolumen in der perfundierten Schlinge.

Als Dialysat wurde reines Leitungswasser mit folgenden Elektrolytzusätzen verwendet:

Na	14o mval/l	Cl	1o4 mval/l
Ca	5,4 "	K	4,1 "

Durch Zusatz von maximal 12o mg% Glucose zum Perfusat wurde eine - von TWISS und KOLFF erstmalig 1951 beschriebene - "Diurese durch den Darm" erreicht, die bei einer Hyperosmolarität der Perfusionsflüssigkeit von 3o - 4o mosm/l gegenüber dem Plasma zu beobachten war.

Da die Plasmaosmolarität in linearer Abhängigkeit zum Reststickstoffanstieg zunimmt, besteht die Möglichkeit, durch Veränderung der Glucosekonzentration im Dialysat die jeweils gewünschte Veränderung im Wasserhaushalt zu erhalten nach vorheriger - einfacher - Berechnung der Plasmaosmolarität. (Siehe Abb. 3).

Anders als HEINTZ et al. versuchten CLARK, TEMPLETON und Mc CURDY (1962) bei Jejunum- und Ileumperfusionen über eine Veränderung der Natriumkonzentration des Dialysats einen ausgeglichenen Wasserhaushalt zu erreichen. Die Natriumkonzentration in der Dialyseflüssigkeit wurde dabei auf 1/3 der Plasmakonzentration gehalten, da nach SCHLOERB (1958) unter diesen Bedingungen kein Wasser- und Ionentransport stattfand. Eine Beeinflussung der Harnstoff- und Kaliumclearance durch den Natriumgehalt des Dialysats wurde in dieser Versuchsanordnung nicht beobachtet, ebenso zeigte sich kein sichtlicher Calcium- und Magnesiumverlust im Serum, obwohl das Dialysat

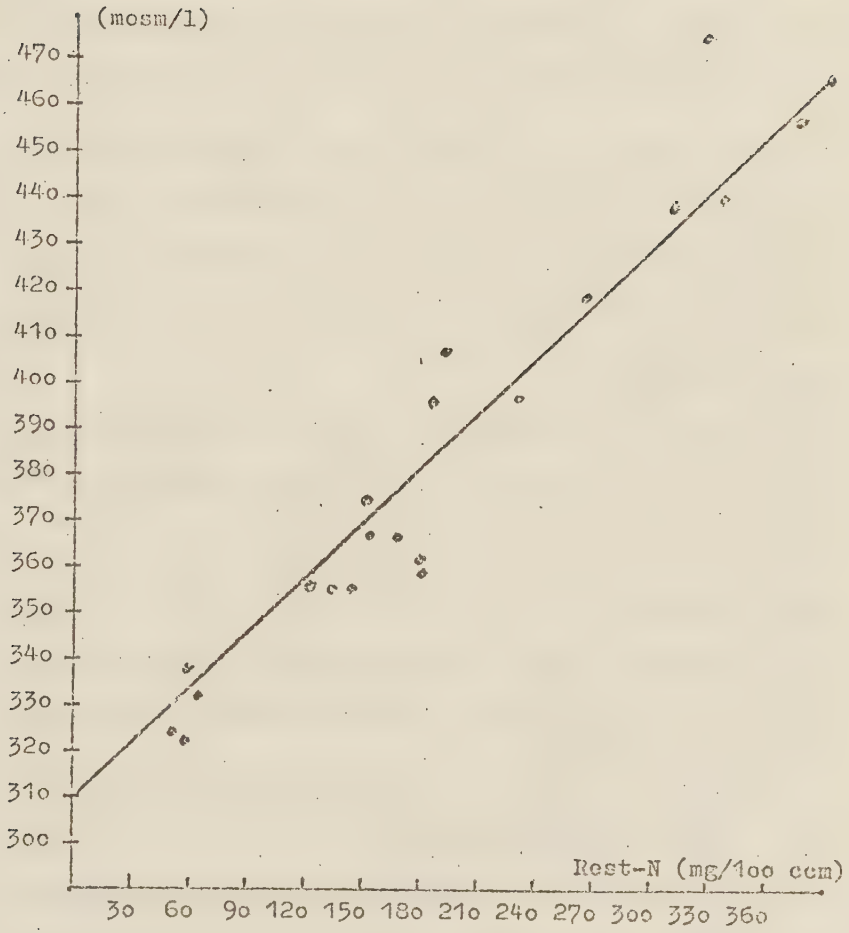

Abb.3 Zunahme der Plasmaosmolalität mit ansteigendem Reststickstoff im Serum. x = 0,4y + 310 (Nach HEINTZ et al.,1961)

beide Stoffe nicht enthielt. Unterschiedlich war die Effektivität beider angegebener Methoden: bei Ileumperfusion konnten maximal 186 mg/h Harnstoff ausgespült werden, während die Perfusion isolierter Jejunumschlingen die Extraktion von 3-4-fach höheren Harnstoffmengen (66o mg/h maximal) zuließ, jedoch bei unterschiedlichen Schlingenlängen und Dialyseflüssigkeiten. Ebenso wie HEINTZ et al. diskutierten die Autoren die Möglichkeit, durch Nikotinsäurezusatz zur Dialyselösung die Effektivität der Darmdialyse zu erhöhen. Wichtig erschien es auch, einer Inaktivitätsatrophie der ausgeschalteten Darmschlingen durch Fütterung mit einem Mucinpräparat im perfusionsfreien Intervall vorzubeugen.

An der Vielfalt der angegebenen Methoden zur Korrektur des Flüssigkeitshaushaltes bei Darmdialysen ist ersichtlich, daß bis zu diesem Zeitpunkt noch keine befriedigende Lösung des Problems gefunden war. ARLEN (1963) versuchte daher, quantitative Änderungen des Extracellulärvolumens bei Darmdialysen durch Verwendung von PEG (=Polyethylenglycol) als Perfusionsflüssigkeit zu erreichen. In dieser Versuchsreihe konnte folgendes bewiesen werden:

1. PEG verband sich in 24 Stunden mit dem 2o-fachen seines Gewichtes an Wasser,
2. PEG selbst war nicht durch die Darmmucosa absorbierbar,
3. die Menge der Wassersequestration war unabhängig von den osmotischen Kräften der dehydrierten Flüssigkeitsräume.

Somit war nachgewiesen, daß der Transfer extracellulärer Flüssigkeit in den Intestinaltratk bei PEG-Dialyse offensichtlich quantitativ vorausberechenbar war, unabhängig von der Nierenfunktion und der Hydrierung des Versuchstieres. Eine exakte Steuerung des Flüssigkeitshaushaltes schien damit möglich.

Aus jüngster Zeit seien abschließend noch einige Arbeiten erwähnt, die sich mit Intestinaldialyse in ihrer verschiedenen Ausführung beschäftigen; so die Versuche von RATNER et al., (1964), den erhöhten Serumharnstoffgehalt chronisch nierenInsuffizienter Patienten mit Subaqualbädern zu senken. Eine durchschnittliche Abnahme des Rest-N-Gehaltes im Serum um 15 % des Ausgangswertes nach Verbrauch von 35 l Dialysat wurde beschrieben; als Dialyselösung wurde eine 3%ige Sodalösung verwendet. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch STRAT et al. (1966), die zusätzlich den günstigen Einfluß der Darmspülungen auf acido-basische Störungen bei präurämischen Zuständen hervorhoben. Außerdem konnte bei einem Großteil der so behandelten Patienten eine deutliche klinische Besserung der zentralnervösen Symptome innerhalb der urämischen Intoxikation (Angst, Lethargie, Somnolenz) beobachtet werden. Jenes Phänomen wurde später von TEUBNER (1968) auch für die Magendialyse geltend gemacht, deren Wirksamkeit mit 6 g eliminiertem Harnstoff/die den Ergebnissen bei Dünndarmperfusionen entsprach (vgl.PYRAH und CARE, 1958; HEINTZ et al., 1964).

Wesentlich höhere Eliminationsleistungen - etwa 2 g Harnstoff pro Stunde - erzielten JUTZLER et al. (1971) bei Perfusion des gesamten Darms mit einer Natrium-Cyclamatlösung, wobei die un-

erwünschte intestinale Perfusatabsorption aufgrund der räumlichen Konfiguration des großen dissoziierten Anions vermieden wurde. Insgesamt betrug die Harnstoffelimination bei Intestinaldialyse etwa 6o % der bei Konzentrationsausgleich im Dialysat maximal eliminierbaren Menge, für Kreatinin um 2o %. Die Diskrepanz dieser Beobachtungen zu den von VOGEL und STOECKERT (1968) tierexperimentell gewonnenen Ergebnisse bei Perfusion isolierter Darmschlingen der Ratte erklärt sich durch unterschiedlich aktive Transportmechanismen im Bereich verschiedener Darmabschnitte.

Ob eine Eliminationsverbesserung durch zusätzliche Adsorption harnpflichtiger Substanzen - insbesondere des Kreatinins - an Aktivkohle erreicht werden kann (JUTZLER et al., 1968), ist noch nicht endgültig geklärt.

Nachstehend soll nun über unsere Erfahrungen mit vergleichenden Ileum- und Colonperfusionen berichtet werden.

Eigene Untersuchungen

1. Versuchstiere

Unsere Versuchsreihe führten wir an vietnamesischen Hängebauchschweinen durch. Zusätzlich wurde ein orientierender Vergleichsversuch an einem drei-jährigen Schäferbastardhund ausgewertet. Das Alter der übrigen Tiere betrug zwischen zwei und sieben Monaten, im Mittel etwa 114 Tage.

Das Gewicht der Tiere lag mit einer Schwankungsbreite von ± 2 kg im Durchschnitt bei 41,3 kg. Zwischen den beiden Operationssitzungen (s.u.) war jedoch meist eine leichte Gewichtsabnahme zu verzeichnen, was auf die prä- und postoperativen Maßnahmen zurückzuführen war:

drei Tage vor den jeweiligen Operationen - sowie zwei Tage danach - wurde den Tieren kein Futter mehr gereicht bei gleichzeitigen Abführmaßnahmen; Wasser wurde weiterhin gegeben.

Der Sinn dieser Maßnahme war, die Darmabschnitte schon vor dem eigentlichen Eingriff von allzugroßen Nahrungsresten zu säubern, damit nicht intra operationem Kotballen oder sogar Strohbüschel aus dem Anastomosenbereich oder der isolierten Darmschlinge entfernt werden mußten, wie es zu Beginn der Versuchsreihe häufiger geschah. Insgesamt wurden 10 Schweine und 1 Hund zu Versuchszwecken herangezogen.

Bei 6 Tieren wurde eine Dünndarmausschaltung in Form der Thiry-Vella-Fistel vorgenommen (Ausschaltung eines endständigen Ileumsegments, Reanastomosierung des Restdarms), bei 5 Tieren schalteten wir den Dickdarm vom Colon transversum bis zum Anus aus durch Anlegen eines doppelläufigen Transversumafters.

Tier Nr.	1.OP Nephrektomie + Colon-OP	1.OP Nephrektomie + Ileum-OP	Intervall 8 Tage	2.OP Nephrektomie + Cavakatheter	Intervall 2o h	Dialyse 1. Tag	Dialyse 2. Tag	Dialyse 3. Tag	Todesursache
1	+	-	oB	+	oB	-	-	+	Urämie
2	+	-	oB	+	oB	+	+	-	Hyperkaliämie
3	+	-	oB	+	oB	+	+	-	Hyperkaliämie
4	+	-	oB	+	oB	┼	⟶		Innere Blutung
5	+	-	oB	+	oB	+	+	+	Hyperkaliämie
6	+	-	┼	⟶					Peritonitis
7	-	+	┼	⟶					Peritonitis
8	-	+	oB	+	┼	⟶			Peritonitis
9	-	+	oB	+	oB	+	-	-	Entblutungsschock
1o	-	+	┼	⟶					Peritonitis
(Hund) 11	-	+	oB	+	oB	+	-	-	Herzstillstand
12	Kontrolltier								Urämie
13	Kontrolltier								Urämie

Tab. 2 Schematische Übersicht

2. Methodik

Die Operationen wurden zweizeitig durchgeführt. In der ersten Sitzung wurde rechtsseitig nephrektomiert und anschließend eine Ileumschlinge isoliert - oder ein doppelläufiger Transversumafter angelegt.

Acht Tage später wurde in einer zweiten Sitzung die Restniere entfernt und ein Cava-Katheter gelegt, wodurch die regelmäßigen Blutentnahmen zur Kontrolle der Elektrolyte, des Harnstoffs und des Kreatinins im Serum erleichtert wurden.

Von den 6 Tieren mit Ileumausschaltung überlebten 4 beide Operationen und konnten anschließend der Dialyse zugeführt werden, die 2o Stunden postoperativ begonnen wurde. Die Überlebenszeiten betrugen dabei zwischen 93 und 68 Stunden, im Mittel 8o,3 Stunden.

Zwei Vergleichstiere überlebten unter gleichen Bedingungen ohne Dialyse 81 und 84 Stunden.

Die übrigen Tiere starben im achttägigen Intervall und während der zweiten Operation. Auf die Todesursachen wird später noch im einzelnen eingegangen (siehe Tab. 2). Von den 5 Tieren, bei denen das Colon descendens und sigmoideum bis zum Anus durch einen doppelläufigen Transversumafter ausgeschaltet wurde, überlebten 2 Tiere beide Operationssitzungen (1 Schwein und 1 Schäferbastardhund). Alle anderen Tiere mit Colonausschaltung kamen noch vor Dialysebeginn ad exitum.

Ileumausschaltungen (1. Versuchsreihe, Op-Bericht)

1. Operation: Rechtsseitiger Transrektalschnitt. Nach Durchtrennen des M. transversus wird der Peritonealsack nach medial abgedrängt; Freilegen der rech-

ten Niere nach Eröffnung der Nierenfettkapsel. Anlegen einer Stielklemme, Unterbindung des Nierenstiels und Entfernung der Niere. Nach sorgfältiger Blutstillung wird das Peritoneum eröffnet und der distale Ileumanteil hervorluxiert. Etwa 2o cm proximal der Bauhin'schen Klappe werden 2 Darmklemmen angelegt, ebenso loo cm weiter oral. Danach Durchtrennen des Ileums jeweils zwischen 2 Darmklemmen, die Kontinuität des Restdarmes wird durch Seit-zu-Seit-Anastomose wiederhergestellt.

Die 1 m lange, ausgeschaltete Ileumschlinge mit intaktem Mesenterium ist an beiden Enden mit je einer Darmklemme armiert und verschlossen.

Nach Verschluß des Mesenterialschlitzes fortlaufende Peritonealnaht und schichtweiser Wundverschluß.

Der orale und aborale Schenkel der isolierten Ileumschlinge werden rechts und links in der Leistengegend an der Muskelfascie fixiert und in die Bauchhaut eingenäht. Nach Abschluß der Operation Gabe von 2 g Binotal.

Nach achttägigem Intervall zur Rekonvaleszenz erfolgt die

2. Operation: Von einem Subcostalschnitt aus wird die noch verbliebene Niere dargestellt. Nach Ligatur des Nierenstiels Entfernung der Niere. Blutstillung und schichtweiser Wundverschluß.

Anschließend wird von einem Längsschnitt unterhalb des rechten Kieferwinkels die Vena jugularis aufgesucht. Diese wird distal ligiert, proximal wird ein Cava-Katheter bis zum rechten Hervorhof vorgeschoben. Fixierung des Katheters durch Einbinden.

Danach Tunnelung des subcutanen Fettgewebes. Der Cava-Katheter wird durch diesen Tunnel hinter dem Ohr nach außen geleitet. Wundverschluß.

Beide Operationen wurden in Maskennarkose mit einer speziellen Tiermaske durchgeführt. Zur Narkose wurde ein Halothane-Lachgasgemisch mit Sauerstoffzusatz verwendet.

2o Stunden nach der zweiten Operation konnte mit der Dialyse begonnen werden, die unter Pentothalsedierung durchgeführt wurde. Initial mußten 5 ml der 5%-igen Stammlösung injiziert werden, danach genügten halbstündlich 1 ml Pentothal zur ausreichenden Ruhigstellung bis zum Ende der Dialyse.

Apparatur: Jeweils zwei Plastikflaschen mit Perfusionslösung hängen an einem Infusionsständer etwa 1,5o m über dem Tier zur Erreichung eines genügend hohen hydrostatischen Druckes. Über ein gemeinsames Tropfgerät - zur Kontrolle und Regulierung der Durchflußmenge - wird die Lösung zu einem Warmwasserheizbad weitergeleitet, welches auf einer Durchschnittstemperatur von 42°C gehalten wird. Von dort aus führt ein Plastikschlauch zum oralen Ostium der ausgeschalteten Ileumschlinge (Abb. 4).

Der zuführende Schlauch ist an seinem Ende mit einem Foley-Katheter (Charr. 22) verbunden; dieser wird vorsichtig etwa 1o cm in das Darmlumen vorgeschoben. Zur besseren Gleitfähigkeit wird der Katheter mit Borsalbe bestrichen. Hinter dem Peritonealschlitz, durch den die Ileumschlinge nach außen geleitet wurde,

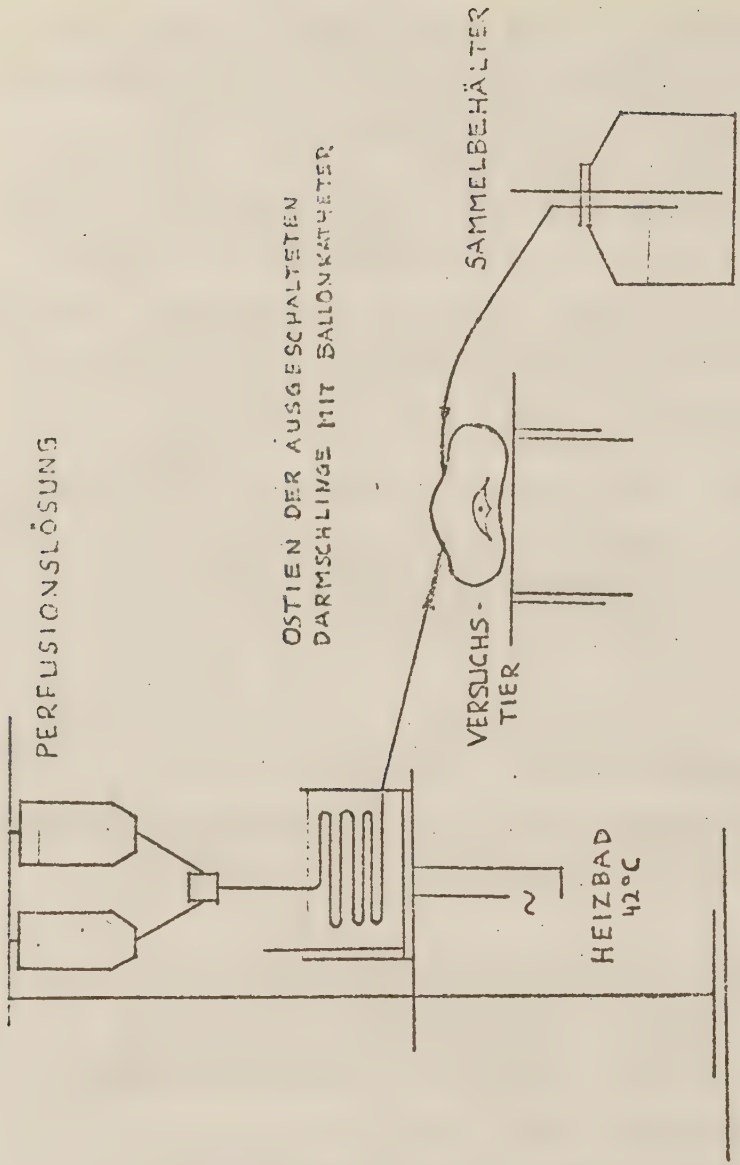

Abb.4 Schematische Darstellung der Apparaturen zur Perfusion isolierter Darmschlingen.

füllt man den Katheterballon mit 15 ccm Wasser, so daß er der Darmwand dicht anliegt (Abb. 5). Mit dieser Maßnahme kann der bei hoher Durchlaufrate (2 l/h) gewöhnlich auftretende Reflux völlig ausgeschaltet werden. Die Perfusionsflüssigkeit gelangt mit Hilfe der Darmperistaltik zum aboralen Ostium der Ileumschlinge, wo sie ebenfalls über einen Foley-Katheter in einen Sammelbehälter geleitet wird.

Eine Pumpe zur Durchflußförderung erwies sich aufgrund des ausreichenden hydrostatischen Druckes und einer kräftigen Peristaltik als nicht notwendig.

Perfusionsflüssigkeit: Es handelt sich hierbei um standardisierte Elektrolytlösungen der Fa. Fresenius- PERITOSTERIL I und PERITOSTERIL II. In diesen beiden Lösungen sind die wichtigsten Serumelektrolyte in physiologischen Konzentrationen enthalten - außer Kalium. Wegen der bei Urämie häufig auftretenden Hyperkaliämie wurde auf kaliumhaltige Perfusionslösungen verzichtet.

Tab. 3 Zusammensetzung der Perfusionsflüssigkeiten

gelöste Stoffe	Peritosteril I	Peritosteril II
Na^+	141,o mval/l	141,o mval/l
Cl^-	lol,o "	lol,o "
Ca^{++}	3,5 "	3,5 "
Mg^{++}	1,5 "	1,5 "
Lactat	45,o "	45,o "
Sorbit	15,o g/l (=1,5 %)	7o,o g/l (= 7 %)

Beide Lösungen sind identisch bis auf die unterschiedliche Sorbitkonzentration. Sie beträgt 7 % im Peritosteril II - entsprechend etwa 673 mosm/l - während Peritosteril I eine Sorbitkonzentration von 1,5 % aufweist, entsprechend etwa

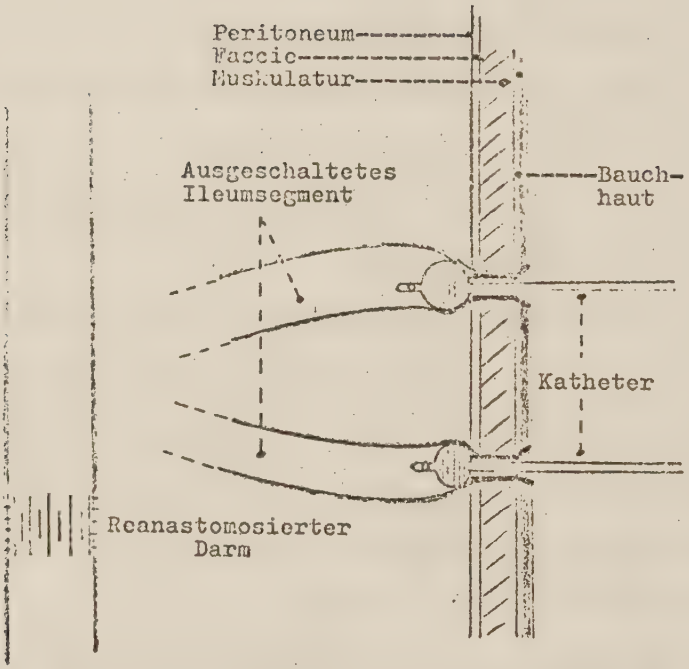

Abb.5 Schema der Operationsmethode und der Katheterfixierung am Peritonealschlitz bei Ileumausschaltungen.

371 mosm/l. Die letztgenannte Lösung ist damit nur leicht hyperosmolar gegenüber dem Serum, dessen Osmolarität etwa 3oo mosm/l beträgt - zusätzlich des durch die Harnstoffkonzentration bedingten Wertes (s.Abb. 3).

Insgesamt soll die Dialysatosmolarität etwa 3o - 5o mosm/l über der des Plasmas liegen, damit ein ausgeglichener Wasserhaushalt - weder Hydratation noch Dehydratation durch die Dialyseflüssigkeit - gewährleistet ist (TWISS und KOLFF, 1951).

In den meisten Fällen wird es ausreichen, mit der 1,5%-igen Lösung zu dialysieren; nur bei schwerer Hyperhydratation ist Peritosteril II indiziert. Allerdings muß das Tier dabei unter sorgfältiger Kontrolle gehalten werden, da die Gefahr der Hypovolämie und des Schocks besteht.

Auf den Zusatz von Antibiotika zum Dialysat wird aufgrund bisheriger Erfahrungen verzichtet.

Dialyse: Aus Abb. 1 ist ersichtlich, daß eine Zunahme der Harnstoffextraktion durch Steigerung des Stromzeitvolumens zu erreichen ist. Der maximale Effekt liegt dabei um 2,5 l Durchfluß/Stunde. Einige wesentliche Faktoren beeinflussen die maximale Eliminationsrate: Permeabilität und Durchblutung der Darmwand sowie die Länge des isolierten Ileumsegments und die Ausgangskonzentration der Rest-Stickstoff-Substanzen im Plasma.

In unserer Versuchsreihe wählten wir daher nach Literaturangaben ein Stromzeitvolumen von 2 l/h, was eine größtmögliche Effektivität bei geringsten Nebenerscheinungen von Seiten des Intestinaltraktes - wie Vomitus, Antiperistaltik und Spasmen -

versprach. Gelegentlich beobachtete Spasmen, die den Durchfluß des Dialysats zum Stehen brachten, lösten sich spontan nach kurzfristiger Unterbrechung des Dialysatzuflusses.
In der Regel wurde täglich acht Stunden in dieser Weise dialysiert bis zum Tode des Tieres. Eine Ausnahme bildete lediglich das erste Versuchstier, bei dem eine andere Methode angewendet wurde: Dialyse durch jeweils zehnminütiges Äquilibrieren von 15o ml Dialysat.
Die Temperatur der Perfusionsflüssigkeit stabilisierten wir im Heizbad auf 42°C, da KOPP und TÖNNIS (1967) eine Abkühlung der Perfusionsflüssigkeit um 3 - 4°C (in Abhängigkeit von der Raumtemperatur) im zuführenden Schlauchsystem beweisen konnten. Bei einer niedrigeren Ausgangstemperatur wäre aber damit das Temperaturoptimum der Dialyselösung - 37°C - deutlich unterschritten.
Analysen: Aus dem Sammelbehälter wurde in jeweils zweistündigem Turnus (= 4 l Dialysat) eine Probe entnommen und analysiert. Serumanalysen wurden zweimal täglich im Abstand von 12 Stunden durchgeführt. Das dazu benötigte Blut erhielten wir via Cava-Katheter, in den zur Gerinnungsvorbeugung nach jeder Blutentnahme o,1 ml Liquemin gegeben wurde. Elektrolyte, Harnstoff und Kreatinin wurden im Serum und in der Dialyselösung bestimmt; bei den ersten drei Tieren geschah dies mit Hilfe eines Autoanalyzers. Alle anderen Werte mußten aus technischen Gründen - Verstopfung des Autoanalyzers durch gelatiniertes Serum - von Hand erstellt werden.

Colonausschaltungen (2. Versuchsreihe, OP-Bericht)
1. Operation: Rechtsseitiger Transrektalschnitt. Nach Durch-

trennen des M. transversus wird der Peritonealsack nach medial abgedrängt. Freilegen der rechten Niere und Eröffnung der Nierenfettkapsel.

Unterbindung des Nierenstiels, danach Entfernung der Niere. Blutstillung.

Anschließend Eröffnung des Peritoneums. Das Colonkonvolut wird hervorluxiert. Lösung von Verwachsungen und Aufsuchen des Colon transversum. Ein etwa 10 cm langes Stück proximal der Flexura coli sinistra wird freipräpariert, mit zwei Darmklemmen armiert und anschließend in einer Länge von 4 cm eröffnet. Nach Peritonealverschluß wird der Colonschenkel an der Muskelfaszie fixiert und das Orificium zirkulär in der Bauchhaut eingenäht. Schichtweiser Wundverschluß. Nach Abschluß der Operation Gabe von 2 g Binotal.

Nach achttägiger Rekonvaleszenz und hochdosierter Antibiotikabehandlung zur Infektprophylaxe erfolgte die

2. Operation: (Nephrektomie links wie bereits bei Ileumausschaltungen beschrieben).

Perfusionsapparatur, Perfusionsmethode und Analysenmethode bleiben die gleichen wie bereits bei Ileumausschaltungen beschrieben, lediglich der Abfluß des Dialysats wurde bei dieser Versuchsanordnung durch ein Darmrohr gewährleistet. Als Dialyseflüssigkeit zur Colonperfusion wurde - aufgrund der starken Resorptionsfähigkeit des Colons - PERITOSTERIL II mit höherer Osmolarität verwendet (s.Tab. 3).

Versuchsverläufe und Ergebnisse

1. Ileumausschaltungen

Tier 1 (Schwein): 6 Monate altes Tier.
Gewicht 44 kg.

Die erste Operationssitzung - Nephrektomie und Ausschaltung eines Ileumsegmentes - wird wie beschrieben ausgeführt.
Danach achttägiges Intervall zur Rekonvaleszenz.
Bereits 24^h nach der Operation regelhafte Defäkation. Aus dem aboralen Orificium der ausgeschalteten Dünndarmschlinge entleert sich Schleim. Nach Ablauf der acht Tage sind die Operationsnarben reizlos; geringgradige Nekrosen stellen sich an den Schleimhauträndern der Orificien dar. Nach der zweiten Operationssitzung ebenfalls komplikationsloser Verlauf, tägliche Bestimmung der Serumelektrolyte, des Harnstoffs und Kreatinins.

Am dritten postoperativen Tag sind Harnstoff und Kreatinin sehr stark angestiegen, daraufhin wird mit der Perfusion begonnen.

Jeweils 15o ml Dialyseflüssigkeit werden in den Darm instilliert und nach einer Äquilibrierzeit von 1o min. in den Sammelbehälter abgelassen. Das Tier ist dabei sehr unruhig, zeigt forcierte Atmung und muß mit Pentothal sediert werden. Häufiger Vomitus (urämische bedingt), starke Tachycardie.

Gegen Ende der Dialyse tritt Schnappatmung auf, kurze Zeit später verstirbt das Tier im Koma.

Insgesamt wurden 8 l perfundiert.

(Ergebnisse siehe Tab. 4 und Abb. 6).

Tier 2 (Schwein): 3 Monate altes Tier.
Gewicht 28 kg.

Nephrektomie und Ileumausschaltung in erster Sitzung. Im achttägigen Intervall keine Komplikationen, die Operationswunde verheilt reizlos. Keine Blutspuren in den Exkrementen.

Während der zweiten Operation plötzlicher Herzstillstand, nach kurzer extrathoracaler Herzmassage treten wieder Spontanaktionen auf. Am nächsten Morgen bei der Blutentnahme reagierte das Tier kaum auf Reize. Eine elfstündige Dialyse wird durchgeführt, eine Sedierung erwies sich als nicht notwendig. Am folgenden Tag achtstündige Dialyse, dabei fällt eine extreme Bradycardie auf.

Am dritten postoperativen Tag treten bei Beginn der Perfusion heftiger Vomitus und anschließend Schnappatmung auf. Kurze Zeit später Herzstillstand, selbst nach intensiver extrathorakaler Herzmassage können keine Spontanaktionen mehr beobachtet werden.

Eine postmortale Serumelektrolytanalyse ergab hohe Kaliumwerte, mit denen das klinische Bild erklärt werden konnte. Insgesamt wurden in der ersten Dialysesitzung 17 Liter, in der zweiten 2o Liter perfundiert.

(Ergebnisse siehe Tab. 4 und Abb. 7).

Tier 3 (Schwein): 5 Monate altes Tier.
Gewicht 45 kg.

Erste Operation ohne Komplikationen. Die Operationswunden zeigen gute Heilungstendenz, jedoch sind an beiden Ostien der ausgeschalteten Dünndarmschlingen entzündliche Reaktionen sowie Schleimhautnekrosen nachweisbar.

Am 6. Tag p.o. entleert sich etwas blutiger Schleim per vias naturales. Zwanzig Stunden nach der zweiten Operation wird bei dem Tier die Dialysebehandlung begonnen. Zwei Dialysen zu je 18 l Gesamtdurchfluß unter Pentothalsedierung verlaufen ohne Besonderheiten. Während der dritten Dialyseperiode tritt zunächst ein Atemstillstand, danach Herzstillstand ein.

(Ergebnisse siehe Tab. 5 und Abb. 8).

Tier 4 (Schwein): 4 Monate altes Tier.
Gewicht 37 kg.

Beide Operationen sowie das jeweilige postoperative Intervall verlaufen komplikationslos.

Zu Beginn der Dialyse kommt es plötzlich zu einer Massenblutung im Nephrektomiegebiet, die den Tod des Tieres im Entblutungsschock zur Folge hat. Bei der Revision des Operationsgebietes wird eine abgeglittene Ligatur der Arteria renalis als auslösende Ursache gefunden.

Tier 5 (Schwein): 3 Monate altes Tier.
Gewicht 33 kg.

Die erste und zweite Operation werden wie beschrieben ausgeführt.

2o Stunden nach der zweiten OP-Sitzung Beginn der Perfusion. Jeweils 16 l Dialyseflüssigkeit werden an drei aufeinanderfolgenden Tagen perfundiert. Sedierung mit Pentothal 2 ml/h.

Am dritten Tag reagiert das Tier kaum noch auf Reize. Die Bradycardie nimmt weiter zu.

Exitus am darauffolgenden Tag.
Als Todesursache konnte eine Hyperkaliämie wahrscheinlich gemacht werden.

(Ergebnisse siehe Tab. 5 und Abb. 9).

Tier 6 (Schwein): 4 Monate altes Tier.
Gewicht 41 kg.

In erster Sitzung wird nephrektomiert und ein Ileumsegment ausgeschaltet. Drei Tage nach der Operation entleert sich aus dem Wundgebiet etwa 4o - 5o ccm faulig-eitriges Sekret. Das Wundgebiet ist hochentzündlich verändert und zeigt eitrige Einschmelzungen.

Einlegen eines Drains in das Wundgebiet, zusätzlich wird täglich 6 g Binotal verabreicht. Trotz dieser Maßnahmen entwickelte sich eine Peritonitis mit foudroyanter Verlaufsform.

Exitus des Tieres am 5. postoperativen Tag im toxischen Kreislaufversagen. Die Obduktion ergab eine eitrige Peritonitis; Ausgangspunkt war eine Abszeßhöhle im Ostienbereich der isolierten Ileumschlinge.

Ergebnisse

1. Flüssigkeitshaushalt: Insgesamt konnte bei den Tieren mit Ileumausschaltungen eine ausgeglichene Flüssigkeitsbilanz erzielt werden. Einzelergebnisse siehe Tab. 6. Mit Ausnahme der Dialyse bei Tier 1, bei der ein nicht dicht anliegender Katheter die Aussagekraft der erhaltenen Werte in Frage stellte, entsprach bei allen anderen Perfusionen die Ausfuhr mit einer Schwankungsbreite von $\pm$ 3 % der instillierten Flüssigkeitsmenge. Dies wurde erreicht durch Verwendung von Peritosteril I als Perfusionslösung, die mit 371 mosm/l um etwa 3o - 6o mosm/l über der Osmolarität des Plasmas lag, in Abhängigkeit von der jeweiligen Plasma-Harnstoffkonzentration (siehe Abb. 3).

Diese Aussage gilt jedoch nur für Harnstoffkonzentrationen bis etwa 13o mg% - höhere Konzentrationen erfordern steigende Dialysatosmolaritäten, wenn eine Flüssigkeitsabsorption verhindert werden soll.

Grundsätzlich sollte die Osmolarität des Dialysats mindestens 3o mosm/l über der Gesamtosmolarität des Plasmas liegen (Osmolarität des Plasmas + Osmolaritätszuwachs durch Rest-N-Erhöhung), um die Gefahr der Hyperhydratation mit ihren Folgen (Lungen- und Hirnödem) sicher zu vermeiden.

2. Harnstoff: Bei keinem der Tiere konnte nach einer durchschnittlichen Perfusionsdauer von 8-1o Stunden (=16-2o l Perfusionsflüssigkeit) eine effektive Senkung der

Serumharnstoffkonzentration festgestellt werden, wie aus Abb. 6,7,8 und 9 ersichtlich ist. Trotz Dialyse kam es nach doppelseitiger Nephrektomie zu einem kontinuierlichen Anstieg des Harnstoffspiegels im Serum um 2o - 5o mg/1oo ml in 24 Stunden. Dementsprechend wurden im Dialysat relativ geringe Harnstoffkonzentrationen gefunden, trotz des optimal gewählten Stromzeitvolumens von 2 l/h, das gerade noch ohne stärkere Allgemeinreaktionen - wie Antiperistaltik oder Vomitus - toleriert wurde. Die Harnstoffkonzentrationen im Dialysat erreichten maximal 6,2 mg/1oo ml (s.Tab. 5 und 4). Bei einer Gesamtdurchlaufmenge von 16 l Perfusionsflüssigkeit können somit maximal 992 mg Harnstoff extrahiert werden. Bei 24-stündiger Perfusion entspricht dies einer Harnstoffextraktion von 2,98 g.

3. Kreatinin: Während der Beobachtungszeit stiegen die Kreatininwerte im Serum auf durchschnittlich 11 mg/1oo ml (6,4 - 17,o mg/1oo ml) an und ließen einen nur geringgradigen Einfluß durch die Dialyse erkennen (Abb. 7 - 9). Lediglich Tier 3 (Abb. 8) zeigte nach der zweiten Dialyseperiode einen Abfall der Kreatininkonzentration um o,8 mg/1oo ml - von 7,2 mg/1oo ml auf 6,4 mg/1oo ml. Ausschlaggebend für die geringe Extraktion mag die bereits eingangs erwähnte Tatsache sein, daß die Diffusibilität einer Substanz im umgekehrten Verhältnis zu ihrer Molekülgröße und damit zu ihrem Molekulargewicht steht. Insgesamt konnten in der Perfusionsflüssigkeit Konzentrationen zwischen o,2 mg/1oo ml und 1,3 mg/1oo ml erreicht werden bei Serumkonzentrationen zwischen 7,5 und 12,1 mg/1oo ml - entsprechend einer absoluten Menge zwischen 4o mg und 2oo mg Kreatinin in 1o Stunden. Die Kreatininelimination verhielt sich somit zur Harnstoffelimination wie 1 : 5; ver-

glichen mit den jeweiligen Serumkonzentrationen beträgt jedoch die Kreatinin-Dialysatkonz. 1o - 2o %, die Harnstoff-Dialysatkonz. maximal 5 % der Serumkonzentration.

4. Harnsäure: Der Serum-Harnsäurespiegel konnte bei Tier 1 während einer 12-stündigen Dialyse (jeweils zehnminütige Äquilibrierung von 15o ml Dialyseflüssigkeit) von 11,5 mg/1oo ml auf 9,5 mg/1oo ml gesenkt werden. Die Harnsäurekonzentration im Dialysat betrug dabei 2,6 mg/1oo ml. Die absolute Menge an eliminierter Harnsäure errechnet sich bei insgesamt 8 l Dialysat zu 2o8 mg. Bei Tier 2 wurde entsprechend dem höheren Stromzeitvolumen und der niedrigeren Serumkonzentration eine wesentlich geringere Harnsäurekonzentration in der Dialyselösung gefunden (s.auch Abb. 1): Konzentrationen zwischen o,4 mg/1oo ml und o,5 mg/1oo ml bei einem Gesamtvolumen von 2o l Dialysat ergaben eine absolute Menge von 8o bis 1oo mg Harnsäure, die innerhalb von 1o Stunden extrahiert werden konnte. Absolut gesehen, entsprechen sich die bei Tier 1 und 2 gewonnenen Werte: in beiden Fällen beträgt die Dialysatkonz. etwa 25 % der Serumkonzentration.

5. Natrium: Der Serumnatriumspiegel zeigte während der Perfusion eine weitgehend gleichbleibende Tendenz mit einem Durchschnittswert von 146 mval/l ($\pm$ 5 mval/l). Eine signifikante Änderung des Serumnatriumspiegels unter der Dialyse konnte nicht beobachtet werden; die erwähnten Konzentrationsschwankungen - 141 mval/l bis 151 mval/l - traten auch perfusionsunabhängig auf und müssen als physiologisch angesehen werden. Die Natriumkonzentration in der Dialyselösung stieg während der Passage durch die Ileumschlinge meist leicht an,

durchschnittlich um 3 - 4 mval/l bei einem Ausgangswert von 141 mval/l (Tier 2,3 und 5; s.Tab. 4 u.5). Allerdings konnte bei Tier 1 (Abb. 6, Tab.4) eine Konzentrationszunahme des Natriums im Dialysat bis maximal 2o mval/l beobachtet werden.

6. Kalium: Die Kaliumkonzentration im Serum stieg während der meist 3o-stündigen Beobachtungszeit im Mittel auf 11,1 mval/l (9,2 - 12,6 mval/l) an. Eine Senkung des Kaliumspiegels durch die Dialyse konnte in dieser Versuchsanordnung jedoch nicht beobachtet werden, obwohl im Dialysat nach der Darmpassage Kaliumkonzentrationen zwischen o,5 (Serum-Konz. 6,9 mval/l) und 5,2 (Serum-Konz. 9,9 mval/l) mval/l gefunden wurden (s.Abb. 6-9 und Tab. 4 u.5). Im Mittel betrug die Kaliumelimination 2,5 mval/l Perfusionsflüssigkeit.

7. Kalzium: Im Verlauf einer achtstündigen Dialyse war eine kontinuierliche Abnahme der Kalziumkonzentration im Serum um durchschnittlich o,3 mval/l zu beobachten (o,1 bis 1,o mval/l). In der perfusionsfreien Zeit war dagegen ein Wiederanstieg des Kalziums zu verzeichnen (s.Abb. 6-8). In der Perfusionslösung, die eine Ausgangskonzentration von 3,5 mval/l aufwies, stieg die Kalziumkonzentration um den entsprechenden Wert von durchschnittlich o,3 mval/l. (Tab. 4 u.5). Bei keinem der Versuchstiere wurden Tetaniezeichen während der Perfusionsperioden registriert.

8. Chlorid: Mit Ausnahme von Tier 1, das unter der Dialyse ein uncharakteristisches Verhalten des Serumchloridspiegels aufwies, zeigte sich bei allen anderen Perfusionen ein Anstieg der Chloridkonzentration im Serum, im Mittel um 4,5 mval/l (2-1o mval/l). Der höchste Chloridanstieg wurde bei

Tier 5 während der ersten Dialyseperiode beobachtet - von 92 mval/l auf 1o2 mval/l (s.Abb.9). Die Chloridkonzentration in der Perfusionsflüssigkeit zeigte sich nach der Ileumpassage im Sinne einer Konzentrationsabnahme verändert. Bei einer Ausgangskonzentration von 1o1 mval/l wurden im Dialysat Konzentrationsverluste zwischen 3 mval/l und 2o mval/l gemessen;die höchste Chloridabsorption aus der Perfusionsflüssigkeit beobachteten wir bei Tier 5 während der ersten Dialyseperiode (Tab. 5) mit einer Senkung der Chloridkonzentration um maximal 26 mval/l - von 1o1 mval/l auf 75 mval/l. Die einzige Ausnahme innerhalb dieser konstanten Befunde wurde bei Tier 1 beobachtet, wo unter einer geringgradig veränderten Dialysetechnik (jeweils zehnminütiges Äquilibrieren von 15o ml Dialyselösung) ein Anstieg des Chlorids im Dialysat um durchschnittlich 3 mval/l (o,o mval/l - 6 mval/l) zu verzeichnen war (Abb. 6-9, Tab. 4 u. 5).

9. Blutungen: Die hämorrhagische Tendenz bei Urämie ist allgemein bekannt. Fast bei allen Tieren traten postoperativ in den Nahtbereichen - an den Ostien der ausgeschalteten Ileumschlinge sowie im Anastomosengebiet des Restdarms - Sickerblutungen auf, die jedoch nie massiven Charakter annahmen. Auch Mucosaverletzungen durch die Zu- und Abflußkatheter mit nachfolgender geringer Blutung wurden beobachtet.

Abb. 6 - 9: Veränderungen der gemessenen Parameter im Serum der Versuchstiere vor, während und nach der Perfusion isolierter Ileumschlingen. Die grauen Balken stellen die Perfusionsdauer dar.

Abb. 4 u.5: Auswirkungen der Ileumpassage auf die Perfusionsflüssigkeit.

Tab. 6: Flüssigkeitshaushalt bei Perfusion isolierter Ileumschlingen.

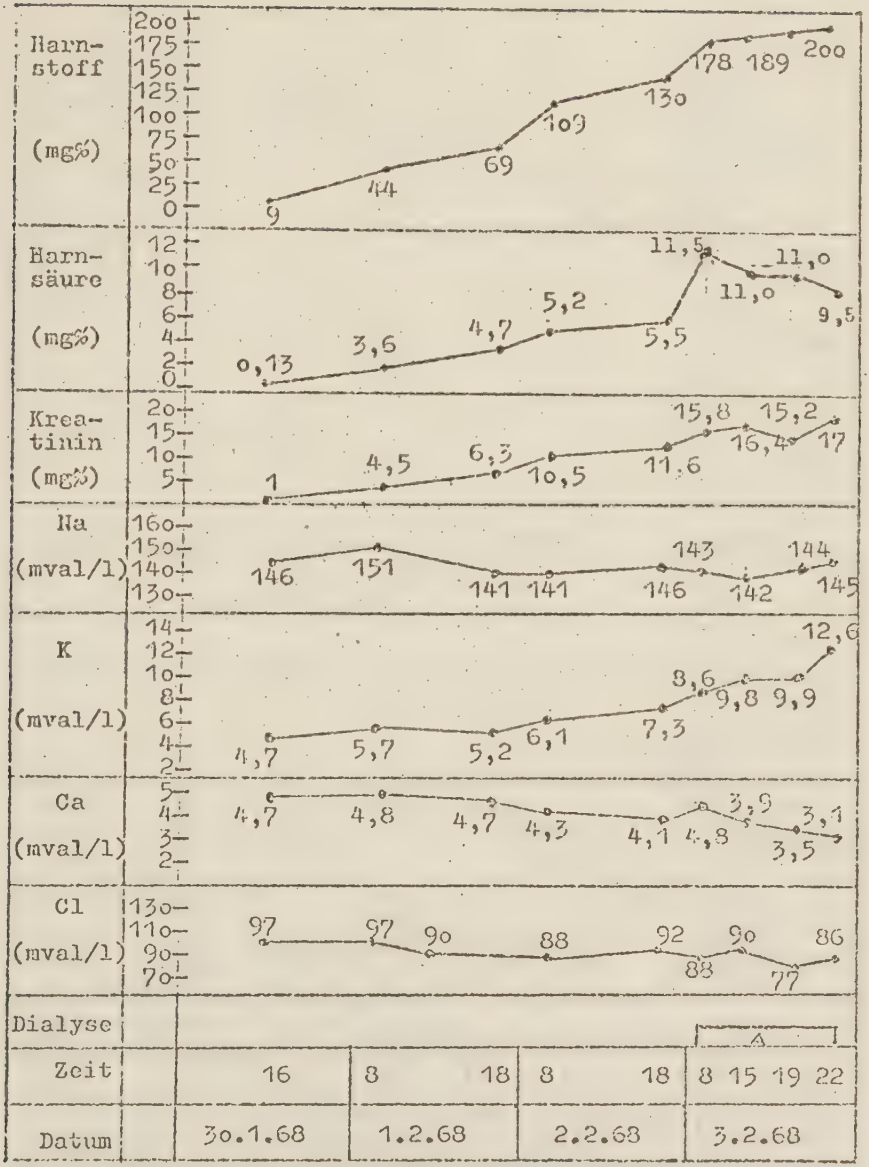
Harn-
stoff
(mg%)
200
175
150
125
100
75
50
25
0
9
44
69
109
130
178
189
200
Harn-
säure
(mg%)
12
10
8
6
4
2
0
0,13
3,6
4,7
5,2
5,5
11,5
11,0
11,0
9,5
Krea-
tinin
(mg%)
20
15
10
5
1
4,5
6,3
10,5
11,6
15,8
15,2
16,4
17
Na
(mval/l)
160
150
140
130
146
151
141
141
146
143
142
144
145
K
(mval/l)
14
12
10
8
6
4
2
4,7
5,7
5,2
6,1
7,3
8,6
9,8
9,9
12,6
Ca
(mval/l)
5
4
3
2
4,7
4,8
4,7
4,3
4,1
4,8
3,9
3,5
3,1
Cl
(mval/l)
130
110
90
70
97
97
90
88
92
88
90
77
86
Dialyse
Zeit
16
8
18
8
18
8 15 19 22
Datum
30.1.68
1.2.68
2.2.68
3.2.68

Abb.6 (Tier 1)

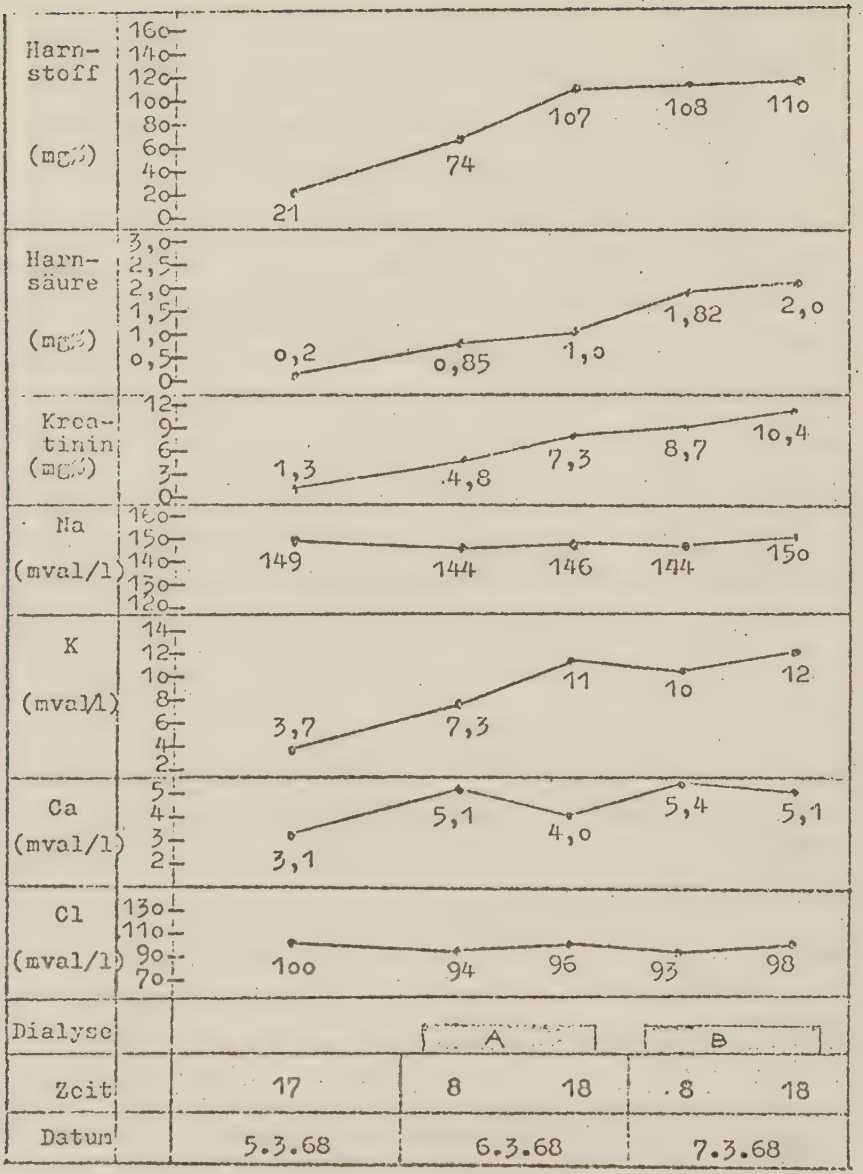
Harn-
stoff
(mg%)
160
140
120
100
80
60
40
20
0
21
74
107
108
110
Harn-
säure
(mg%)
3,0
2,5
2,0
1,5
1,0
0,5
0
0,2
0,85
1,0
1,82
2,0
Krea-
tinin
(mg%)
12
9
6
3
0
1,3
4,8
7,3
8,7
10,4
Na
(mval/l)
160
150
140
130
120
149
144
146
144
150
K
(mval/l)
14
12
10
8
6
4
2
3,7
7,3
11
10
12
Ca
(mval/l)
5
4
3
2
3,1
5,1
4,0
5,4
5,1
Cl
(mval/l)
130
110
90
70
100
94
96
93
98
Dialyse
A
B
Zeit
17
8
18
8
18
Datum
5.3.68
6.3.68
7.3.68

Abb.7 (Tier 2)

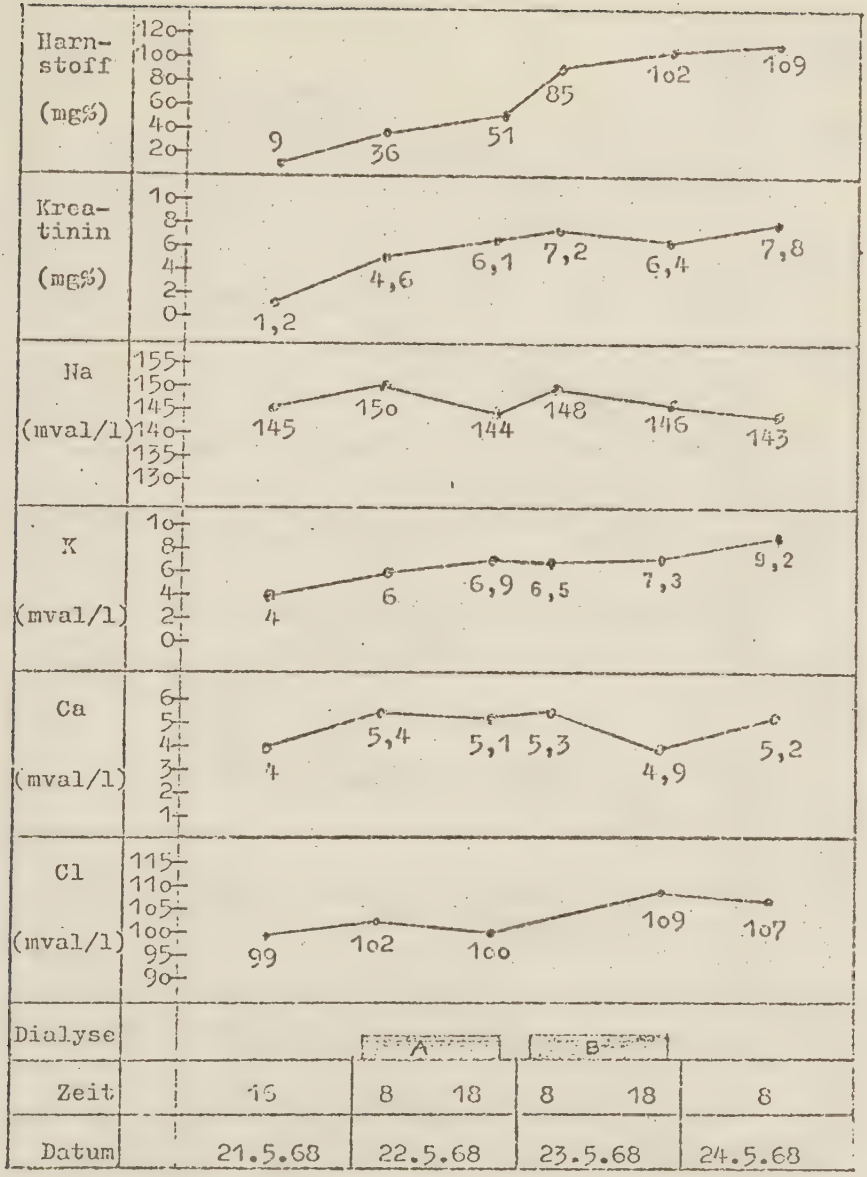
Harn-
stoff
(mg%)
120
100
80
60
40
20
9
36
51
85
102
109
Krea-
tinin
(mg%)
10
8
6
4
2
0
1,2
4,6
6,1
7,2
6,4
7,8
Na
(mval/l)
155
150
145
140
135
130
145
150
144
148
146
143
K
(mval/l)
10
8
6
4
2
0
4
6
6,9
6,5
7,3
9,2
Ca
(mval/l)
6
5
4
3
2
1
4
5,4
5,1
5,3
4,9
5,2
Cl
(mval/l)
115
110
105
100
95
90
99
102
100
109
107
Dialyse
A
B
Zeit
16
8
18
8
18
8
Datum
21.5.68
22.5.68
23.5.68
24.5.68

Abb.8 (Tier 3)

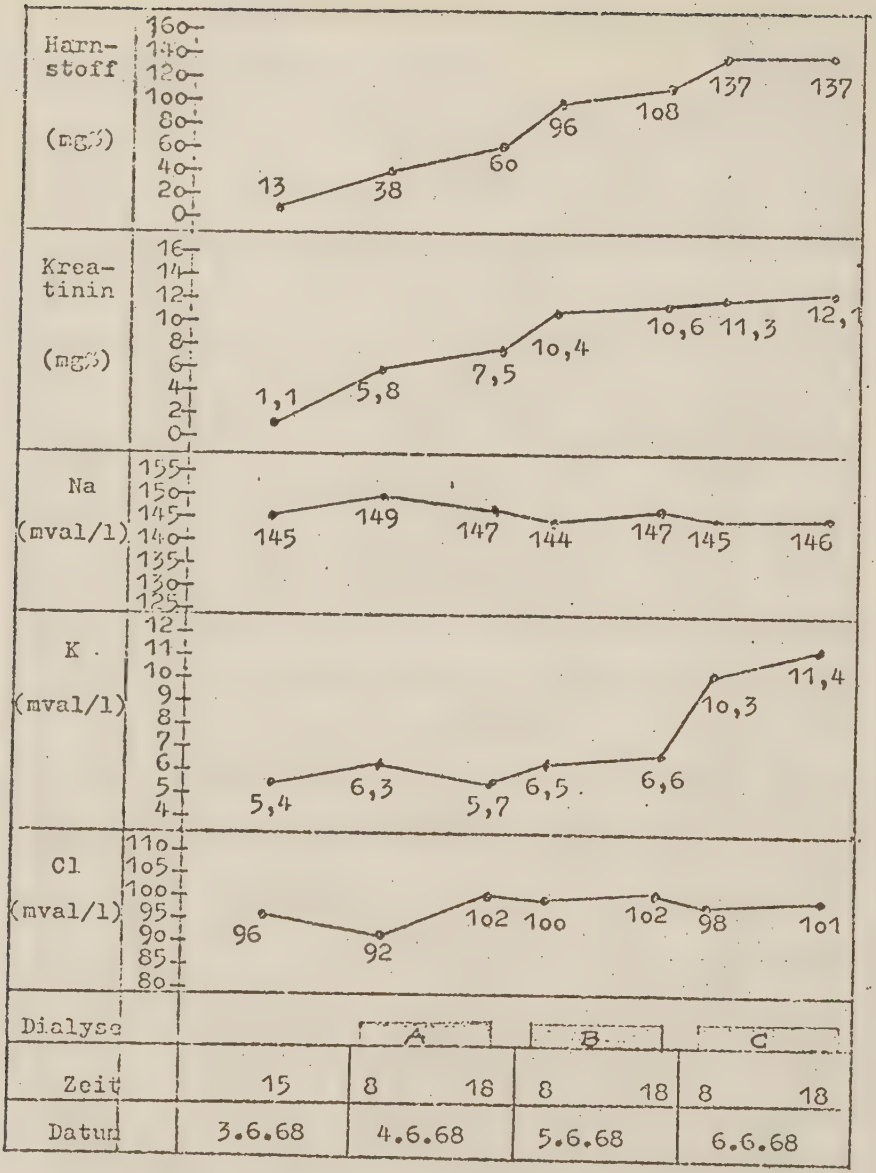
Harn-
stoff
(mg%)
160
140
120
100
80
60
40
20
0
13
38
60
96
108
137
137
Krea-
tinin
(mg%)
16
14
12
10
8
6
4
2
0
1,1
5,8
7,5
10,4
10,6
11,3
12,
Na
(mval/l)
155
150
145
140
135
130
125
145
149
147
144
147
145
146
K
(mval/l)
12
11
10
9
8
7
6
5
4
5,4
6,3
5,7
6,5
6,6
10,3
11,4
Cl
(mval/l)
110
105
100
95
90
85
80
96
92
102
100
102
98
101
Dialyse
A
B
C
Zeit
15
8
18
8
18
8
18
Datum
3.6.68
4.6.68
5.6.68
6.6.68

Abb.9 (Tier 5)

Tier Nr.	Dialyseperiode	Zeitpunkt der Analyse	Elektrolyte				Nichtelektrolyte			
			Na	K	Ca	Cl	Hst	Hs	Kr	
			(mval/l)				(mg/100 ml)			vor Perfusion
			141	-	3,5	101	-	-	-	
1	A	15^{00}	158	4,8	4,1	103	-		0,2	nach Perfusion
		16^{00}	155	4,9	4,0	105	-		0,6	
		17^{00}	160	4,8	4,0	104	-		0,3	
		18^{00}	161	5,0	4,2	102	-	2,6	0,5	
		19^{00}	161	4,9	3,8	104	-		0,3	
		20^{00}	146	5,2	3,8	106	-		0,3	
		21^{00}	155	5,2	3,8	107	-		0,4	
		22^{00}	156	4,9	3,7	101	-		0,6	
2	A	10^{00}	143	0,8	3,8	97	2,0	-	0,3	nach Perfusion
		14^{00}	143	0,8	3,8	98	3,0	-	0,4	
		18^{00}	144	0,7	3,8	97	4,0	-	0,2	
	B	10^{00}	143	0,6	3,8	96	3,0	-	0,3	
		14^{00}	144	0,6	3,8	87	4,0	-	0,4	

Tab.4 (Perfusionsergebnisse Tier 1 und 2)

Tier Nr.	Dialyseperiode	Zeitpunkt der Analyse	Elektrolyte Na (mval/l)	K	Ca	Cl	Nichtelektrolyte Hst (mg/100 ml)	Hs	Kr	
			141	-	3,5	101	-	-	-	vor Perfusion
3	A	10^{00}	142	2,2	3,8	91	3,0	0,4	-	nach Perfusion
		12^{00}	141	3,7	3,7	98	2,0		-	
		14^{00}	141	2,9	3,7	99	2,0		-	
		16^{00}	152	0,5	3,7	96	2,0		-	
	B	10^{00}	146	0,5	3,8	96	2,0	0,5	-	
		12^{00}	143	0,6	3,7	98	4,0		-	
		14^{00}	146	0,7	3,7	85	5,0		-	
		16^{00}	142	0,7	3,7	79	5,0		-	
5	A	10^{00}	143	1,9		77	2,2		0,6	nach Perfusion
		12^{00}	141	2,7		83	3,5		0,9	
		14^{00}	144	1,3		75	3,0		0,7	
		16^{00}	141	2,6		86	2,3		1,3	
	B	10^{00}	144	2,7		90	5,1		0,6	
		12^{00}	143	2,1		90	4,6		0,6	
		14^{00}	141	1,0		85	4,6		0,5	
		16^{00}	143	1,6		83	6,0		0,7	
	C	10^{00}	145	3,7		83	6,0		0,9	
		12^{00}	146	4,2		85	6,0		1,0	
		16^{00}	145	2,3		83	6,2		0,8	

Tab.5 (Perfusionsergebnisse Tier 3 und 5)

Tier Nr.	Dialyse-periode	Perfusion (h)	Dialyselösung (I/II)	Dialyselösung Zufuhr (l)	Dialyselösung Ausfuhr (l)	Dialyselösung Zufuhr/h (ml)	Dialyselösung Ausfuhr/h (ml)	Bilanz/h (ml)
1	A	11	I	8	6,7	900	737,5	-162,5
2	A	9	I	17	17,0	2000	2000,0	± 0,0
	B	10	I	20	20,4	2000	2040,0	+ 40,0
3	A	9	I	18	18,0	2000	2000,0	± 0,0
	B	8	I	16	15,8	2000	1975,0	- 25,0
5	A	8	I	16	16,0	2000	2000,0	± 0,0
	B	8	I	16	16,4	2000	2075,0	+ 75,0
	C	8	I	16	15,9	2000	1987,5	- 12,5

Tab.6 (Flüssigkeitshaushalt bei Ileumperfusion)

2. Colonausschaltungen

Tier 7 (Schwein): 4 Monate altes Tier.
Gewicht 38 kg.

In der ersten Operationssitzung wird einseitig nephrektomiert und ein doppelläufiger Transversumafter - wie beschrieben - angelegt.

Trotz hoher Binotaldosierung (täglich 2 g i.v.) treten bereits 24 h postoperativ peritonitische Symptome auf. Das Wundgebiet ist stark mit Kot verunreinigt und weist hochgradige entzündliche Veränderungen auf. Sickerblutungen sind feststellbar. Trotz Reinigung des Wundgebietes und weiterer Antibiotikagabe kommt es zu rascher Verschlechterung des Zustandes mit Ausbildung eines Ileus.

Exitus am dritten Tag p.o. infolge diffuser kotiger Peritonitis.

Tier 8 (Schwein): 5 Monate altes Tier.
Gewicht 46 kg.

Komplikationslose erste Operation. Bereits drei Stunden nach der Operation entleert sich erstmals wäßriger Stuhl aus dem Anus praeternaturalis. Keine entzündlichen Erscheinungen im Wundgebiet.

Zwei Tage vor der zweiten Operation zeigen sich peritonitische Symptome, die sich trotz hochdosierter Antibiotikatherapie weiter verstärken. Kurze Zeit nach dem zweiten operativen Eingriff Exitus des Tieres im irreversibelen Kreislaufversagen.

Tier 9 (Schwein): 3 Monate altes Tier.
Gewicht 31 kg.

Die erste und zweite Operation sowie das jeweilige postoperative Intervall verlaufen komplikationslos. Gute Wundheilung, keine Entzündungszeichen oder Schleimhautläsionen im Bereich des Transversumafters.

2o h nach der zweiten Operation wird mit der Colonperfusion begonnen - insgesamt werden 16 l perfundiert. In der darauffolgenden perfusionsfreien Periode gelingt es dem Tier auf ungeklärte Weise, den Verschluß des Cava-Katheters herauszureißen.

Exitus im Entblutungsschock.

(Perfusionsergebnisse Abb. 1o; Tab. 7 u.8)

Tier 1o(Schwein): 7 Monate altes Tier.
Gewicht 48 kg.

Nephrektomie und Colonausschaltung werden in erster Sitzung wie beschrieben ausgeführt.

Zwei Tage nach der Operation ist das gesamte Wundgebiet von schmierig-eitrigen Belägen bedeckt. In der Folge kommt es zur Nahtinsuffizienz im Bereich der Fixationsstelle des Transversumafters in der Haut. Die im weiteren Verlauf sich entwickelnde Peritonitis führte trotz intensiver therapeutischer Maßnahmen zum Exitus des Tieres.

Tier 11 (Hund): 3-jähriger Schäferbastardrüde.
Gewicht 23 kg.

Nach Ausführung beider Operationen wird 2o Stunden nach dem zweiten Eingriff mit der

Dialyse begonnen. Wegen starker Unruhe muß das Tier mit Pentothal sediert werden.

Gegen Ende der Dialyse tritt plötzlich ein Herzstillstand ein, der auch durch intensive extrathorakale Herzmassage nicht behoben werden kann. Die auslösende Ursache konnte nicht geklärt werden.

(Ergebnisse der Perfusion s.Abb. 11; Tab. 7 u. 8)

Ergebnisse

1. Flüssigkeitshaushalt: Bei den Tieren mit Colonausschaltungen wurde trotz Verwendung einer hochmolaren Perfusionslösung (Peritosteril II mit 673 mosm/l) eine Flüssigkeitsabsorption beobachtet. Die absorbierte Flüssigkeitsmenge lag dabei im Schnitt um 9,5 % der insgesamt perfundierten Flüssigkeit (s.Tab. 8). Die Erhöhung der Serumosmolarität durch Steigerung der Harnstoffkonzentration allein konnte dieses Phänomen nicht erklären, da bei den Versuchstieren die maximale Harnstoffkonzentration 63 mg/1oo ml erreichte, entsprechend einem Osmolaritätszuwachs von etwa 2o - 25 mosm/l. Eine sehr starke, aktive Transportleistung des Colonepithels wird somit deutlich - selbst gegen höchste Konzentrationsgradienten, was auch der physiologischen Bedeutung dieses Darmabschnittes entspricht. Um eine ausgeglichene Flüssigkeitsbilanz zu erzielen, müßte daher der osmotische Druck einer Perfusionslösung zur Colondurchspülung mindestens noch über dem osmotischen Druck der verwendeten Lösung liegen; über 673 mosm/l.

2. Harnstoff: Auch in dieser Versuchsanordnung konnte keine effektive Senkung der Serumharnstoffkonzentration erzielt werden trotz achtstündiger Dialyse mit einem Gesamtperfusionsvolumen von 16 l. Bei Tier 9 zeigte sich die Zunahme der Harnstoffkonzentration unbeeinflußt von der Dialyse (s.Abb. 1o). Bei Tier 11 konnte ebenfalls keine signifikante Abnahme der Serumharnstoffkonzentration beobachtet werden. Ausgehend von dem außerordentlichen Übergewicht der absorptiven gegenüber der exkretorischen Leistung des Colonepithels überraschten die geringen Harnstoffkonzentrationen in der Perfusionslösung nach der Colonpassage keineswegs: Konzentrationen zwischen o,6 mg/1oo ml (Serum-Konz.: 56 mg/1oo ml) und 1,4 mg/1oo ml (Serum-Konz.: 63 mg/1oo ml) Harnstoff konnten in der Perfusionslösung nachgewiesen werden (s.Tab.7). Während einer achtstündigen Dialyse konnten somit maximal 224 mg Harnstoff extrahiert werden. Eine Relation zwischen Serum- und Dialysatkonzentration war aufgrund der geringen Zahl (n = 2) der Dialyseperioden - bedingt durch die hohe Komplikationsrate in dieser Versuchsreihe - nur annäherungsweise zu erstellen (Abb. 12).

3. Kreatinin: Bei den Serumkreatininwerten, die während der Beobachtungszeit auf durchschnittlich 6,35 mg/1oo ml (5,7 mg/1oo ml - 7 mg/1oo ml) anstiegen, zeigte sich eine Beeinflussung durch die Dialyse im Sinne einer Verminderung der Konzentrations-Anstiegsgeschwindigkeit. Die stündliche Konzentrationszunahme, im Mittel o,26 mg/1oo ml, konnte um 6o % auf o,1 mg/1oo ml gesenkt werden (Abb. 1o u. 11). Im Dialysat wurden dabei Konzentrationen zwischen o,3 mg/1oo ml und o,9 mg/1oo ml gemessen- bei einer 24-stündigen Dialyse könnten

somit maximal 433 mg Kreatinin extrahiert werden. Vergleicht man Kreatinin- und Harnstoffelimination bei dieser Methode, so zeigt sich, daß im Dialysat Kreatininkonzentrationen bis zu 2o % des jeweiligen Serumwertes gemessen werden können, während die Harnstoffkonzentration maximal 2,5 % der entsprechenden Serumkonzentration erreicht.

4. Natrium: Bei beiden Tieren fiel postoperativ innerhalb von 16 Stunden der Natriumspiegel im Serum um durchschnittlich 2o mval/l ab - erklärbar über den Elektrolytverlust via Transversumafter sowie über eine zunehmende Hydratation bei weiterbestehender oraler Flüssigkeitsaufnahme (s.Abb. 1o). Die darauf folgende achtstündige Perfusion erbrachte einen Anstieg der Serumnatriumkonzentration um maximal 1o mval/l. Eine ausgeglichene Natriumbilanz erscheint damit bei Colonperfusion möglich. Beweisend für die Natriumabsorption durch das Colonepithel war die Analyse des Dialysats nach der Passage: bei einem Ausgangswert von 141 mval/l nahm die Natriumkonzentration um durchschnittlich 27 mval/l ab (Tier 9, Tab. 7). Tier 11 zeigte einen Anstieg des Serumnatriums von 131 mval/l auf 138 mval/l unter der Dialyse; die Natriumkonzentration in der Perfusionsflüssigkeit nahm dabei um 5 mval/l bis maximal 11 mval/l ab (s.Abb. 11 u. Tab. 7).

5. Kalium: Bei beiden Tieren konnte eine deutliche Senkung des Kaliumspiegels beobachtet werden. Bei Tier 9 fiel während einer achtstündigen Perfusion die Kaliumkonzentration im Serum um o,7 mval/l - von 5,3 mval/l auf 4,6 mval/l; bei Tier 11 zeigte sich bereits nach einer vierstündigen Dialyse ein gleicher Abfall der Serumkonzentration. Im Dialysat wurden nach der Colonpassage Konzentrationen zwischen 1,2 und 1,9

mval/l gemessen (s.Abb. 1o u.11, Tab. 7). Die Diskrepanz zwischen hoher Kaliumelimination durch die Perfusionslösung und relativ geringer Senkung des Serumkaliums ist möglicherweise auf die zunehmende Azidose - und den dadurch bedingten K^+-Austritt aus der Zelle - nach doppelseitiger Nephrektomie zurückzuführen.

So betrug beispielsweise die Differenz zwischen effektiver K^+-Elimination im Dialysat und anhand der Serum-Konzentrationsabnahme berechneter Kaliumelimination bei Tier 11 (Gewicht 23 kg, 8 l Dialysat) 9,8 mval K^+.

6. Chlorid: Der Chloridgehalt des Serums wurde durch die Perfusion uneinheitlich verändert; bei Tier 9 im Sinne einer geringen Konzentrationszunahme - von 1o3 mval/l auf 1o5 mval/l - und einer Abnahme der Chloridkonzentration in der Perfusionsflüssigkeit um durchschnittlich 7 mval/l (4 mval/l - 11 mval/l). Tier 11 dagegen zeigte unter der Perfusion eine Senkung des Serumchloridspiegels von 12o mval/l auf 11o mval/l. Gleichzeitig stieg die Chloridkonzentration in der Perfusionsflüssigkeit, die eine Basiskonzentration von 1o1 mval/l enthielt, um 4 bis 6 mval/l an (s.Abb. 1o u.11 sowie Tab. 7).

7. Blutungen: Auch bei den Tieren mit Colonausschaltungen konnten im Nahtbereich der Operationswunden leichte Sickerblutungen festgestellt werden, die aber im wesentlichen auf mechanische Beanspruchung der Darmabschnitte (Irritation durch Ein- und Auslaufkatheter bei heftiger Bewegung der Tiere) zurückzuführen waren. Bei beiden Tieren wurde zu Beginn der Dialyse eine sanguinolente Verfärbung der Dialyseflüssigkeit beobachtet; die Blutung aus dem Intestinaltrakt nahm jedoch in keinem der Fälle massiven Charakter an.

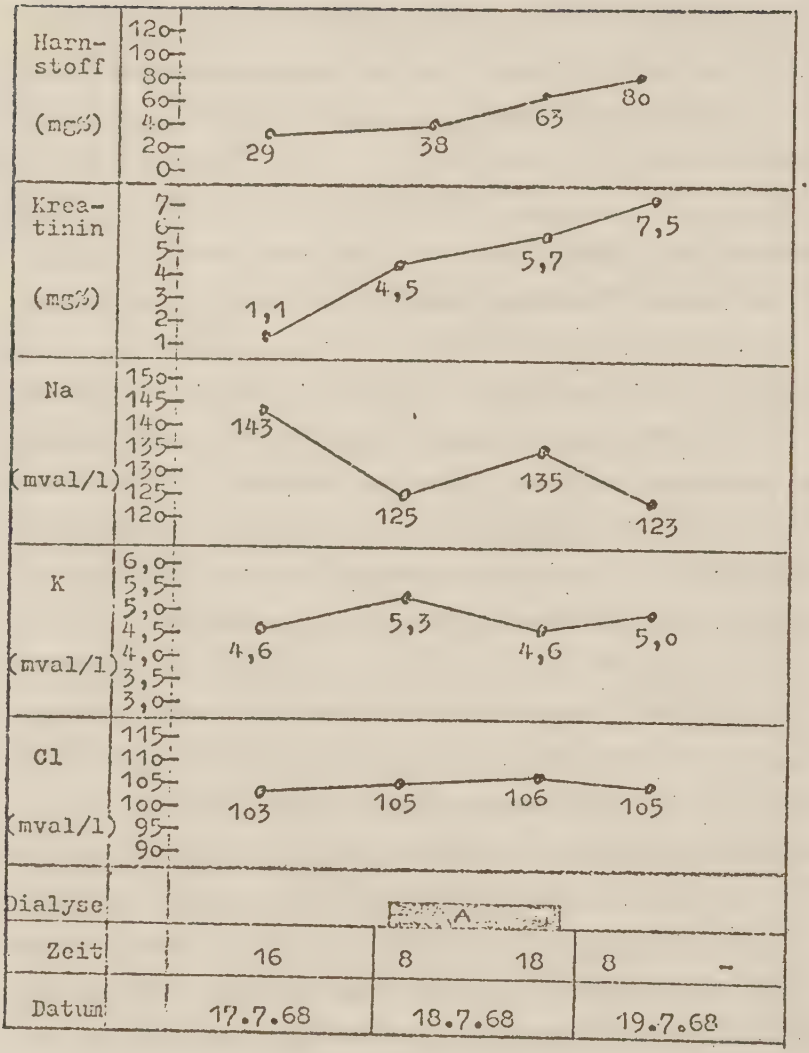

Abb.1o (Tier 9)

Veränderungen der gemessenen Parameter im Serum der Versuchstiere vor, während und nach der Perfusion isolierter Colonschlingen. Die grauen Balken stellen die Perfusionsdauer dar.

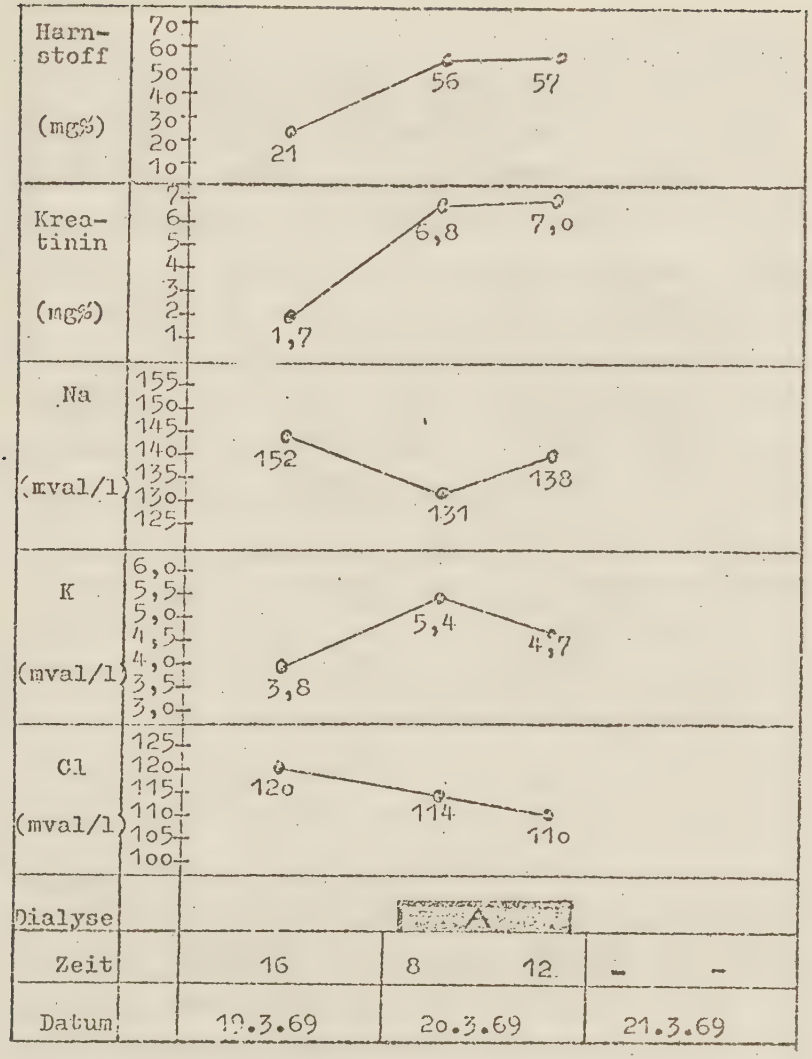

Abb.11 (Tier 11) Veränderungen der gemessenen Parameter im Serum der Versuchstiere vor, während und nach der Perfusion isolierter Colonschlingen. Die grauen Balken stellen die Perfusionsdauer dar.

Tier Nr.	Dialyseperiode	Zeitpunkt der Analyse	Elektrolyte				Nichtelektrolyte			
			Na	K	Ca	Cl	Hst	Hs	Kr	
			(mval/l)				(mg%)			vor Perfusion
			141	-	3,5	101	-	-	-	
9	A	10^{00}	104	1,9		97	1,0		0,9	nach Perfusion
		12^{00}	99	1,2		96	0,9		0,5	
		14^{00}	130	1,3		90	1,1		0,6	
		16^{00}	124	1,8		93	1,4		0,5	
11	A	10^{00}	130	1,2		106	0,6		0,6	nach Perfusion
		12^{00}	136	1,9		104	0,7		0,9	

Tab.7 (Perfusionsergebnisse Tier 9 und 11)

Tier Nr.	Dialyseperiode	Perfusion (h)	Dialyselösung (I/II)	Dialyselösung				Bilanz/h (ml)
				Zufuhr (l)	Ausfuhr (l)	Zufuhr/h (ml)	Ausfuhr/h (ml)	
9	A	8	II	16	14,4	2000	1802,5	+197,5
11	A	4	II	8	7,2	2000	1820	+180

Tab.8 (Flüssigkeitshaushalt bei Colonperfusionen)

Diskussion

Bei Durchsicht des Schrifttums über Intestinaldialysen findet man seit den Untersuchungen von PENDLETON und WEST (1932) insgesamt etwa 25 Veröffentlichungen über Versuche mit Darmspülungen an Mensch und Tier - zur Behandlung urämischer und präurämischer Zustände.

Dabei wurden größtenteils Perfusionen bei chronischen Nephropathien beschrieben; weiterhin wurden zu tierexperimentellen Untersuchungen hauptsächlich Hunde herangezogen, während unsere Versuche an beidseitig nephrektomierten vietnamesischen Hängebauchschweinen sowie einem Schäferbastardrüden durchgeführt wurden. Die mittlere Überlebenszeit der anschließend dialysierten Tiere betrug 8o,3 Stunden. Zwei Vergleichstiere überlebten ohne Dialyse 81 und 84 Stunden, womit die Effektivität dieser Methode in Frage gestellt wird. WHITE und HARKINS (1947) berichteten über ähnliche Resultate. Die Autoren begründeten die geringe Überlebenszeit mit einer Instabilität des Elektrolythaushalts; auch während unserer Untersuchungen wurde als häufigste Todesursache eine Hyperkaliämie gefunden. Das Vollbild der Urämie konnte sich aufgrund der kurzen Überlebenszeit nur in einem der beschriebenen Fälle manifestieren. Die Ergebnisse dieser Studie geben nun einige Hinweise auf die quantitative Beeinflussung des Wasser- und Elektrolythaushalts sowie die Elimination höhermolekularer Substanzen - wie Harnstoff, Harnsäure, Kreatinin - durch intermittierende Perfusion isolierter Darmschlingen.

1. Flüssigkeitshaushalt: Ausgehend von der Beobachtung, daß eine Hyperosmolarität von 2o - 5o

mosm/l ausreichend ist, um eine Flüssigkeitsabsorption aus der Perfusionslösung während der Dialyse zu vermeiden (HEINTZ et al., 1961), konnten wir bei Verwendung von PERITOSTERIL I zur Ileumperfusion eine ausgeglichene Flüssigkeitsbilanz erzielen. Ähnliche Ergebnisse wurden von anderen Untersuchern für vergleichbare Dialyselösungen beschrieben (TWISS u. KOLFF, 1951 ; JUTZLER et al., 1971).

Der osmotische Druck von PERITOSTERIL I (371 mosm/l) genügte, dem Osmolaritätszuwachs des Serums aufgrund der Rest-N-Erhöhung entgegenzuwirken, solange sich die Harnstoffkonzentration im Serum unter 13o mg/1oo ml bewegte. Höhere Konzentrationen erfordern einen Sorbitzusatz von 1o g/l je 22 mosm/l Osmolaritätsanstieg, um eine Wasserabsorption aus der Perfusionslösung sicher zu vermeiden. Nach experimenteller Erfahrung sollten jedoch Sorbitkonzentrationen über 2o g/l vermieden werden, da bei solch hohen Konzentrationen Ulcerationen der Darmschleimhaut beobachtet wurden (de PEYSTER, STRAUS 1949).

In unserer Versuchsreihe mit Ileumausschaltungen mußte wegen fehlender renaler Flüssigkeitsausscheiung der gesamte Wasserhaushalt über die intestinalen Perfusionen gesteuert werden. Daher mußte vor Dialysebeginn ein ausgeglichener Hydratationszustand der Tiere gewährleistet sein, da andere Autoren eine Steuerung der resorptiven Leistung im Ileumbereich über den Wassergehalt der Darmepithelien postulierten (VISSCHER, ROEPKE 1945).

Anders lagen die physiologischen Verhältnisse bei Colonperfusion, bei der trotz Verwendung einer Perfusionsflüssigkeit mit hohem osmotischen Druck (PERITOSTERIL II, 637 mosm/l) eine Flüssigkeitsabsorption zu beobachten war. Obwohl Absorptions-

quoten bis zu 197,5 ml/h aus der Perfusionsflüssigkeit beobachtet wurden, traten bei keinem der Versuchstiere Ödeme auf, was durch den gleichzeitigen Flüssigkeitverlust via Transversumafter erklärt werden konnte. Wegen der Gefahr eines unkontrollierten Wasser- und Elektrolytentzugs aus der Perfusionslösung lehnten andere Untersucher (HICKS und CRUTCHFIELD, 1950) die Methode der Colonperfusion ab.

Weiterhin wird durch große Flüssigkeitsabsorption möglicherweise die Beurteilung der Perfusionseffektivität erschwert, da durch Dilution in einer großen Flüssigkeitsmenge bereits eine Senkung des Harnstoffs im Serum vorgetäuscht werden kann (MALUF, 1948).

2. Harnstoff: Nach doppelseitiger Nephrektomie zeigten die Versuchstiere einen täglichen Anstieg der Harnstoffkonzentration im Serum zwischen 20 und 50 mg%. Dabei konnte eine Abhängigkeit von der Nahrungsaufnahme festgestellt werden. Bei einem Tier von 40 kg Gewicht berechnet sich somit die erforderliche Ausscheidungsmenge zu 5 - 12,5 g Harnstoff in 24 Stunden. Mit kontinuierlicher Ileumperfusion können jedoch nach unseren Erfahrungen bestenfalls 3 g/die Harnstoff eliminiert werden, entsprechend einer Effektivität zwischen 25 % und 60 % -gemessen an der renalen Harnstoffausscheidung. Dieser Betrag ist nicht ausreichend, um eine Senkung hoher Harnstoffkonzentrationen im Serum in therapeutischem Umfang zu bewirken. Eine fehlende Nierenfunktion kann folglich in keinem Fall ausschließlich durch Ileumperfusionen ersetzt werden. Gleichlautende Beobachtungen wurden von WHITE (1948), de PEYSTER (1949), HEINTZ (1961) sowie CLARK (1962) und JUTZLER (1971) mitgeteilt. Im Gegensatz hierzu stehen die Ergebnisse anderer Untersucher,

die mit Ileumperfusionen über 18 g Harnstoff/24 h - die beim Menschen täglich anfallende Harnstoffmenge - eliminieren konnten (THOMPSON, 1952; SCHLOERB, 1958). Nachstehend eine Zusammenfassung der bei gleicher Methodik gefundenen Eliminationsgrößen für Harnstoff:

Untersucher	Harnstoffelimination (in g/24 h)
de PEYSTER	6,12
TWISS	8,6
THOMPSON	26,4 - 6o
PYRAH	3,36
SCHLOERB	19,2
HEINTZ	7,7
CLARK	3,98

Tab. 9

Ausschlaggebend für die geringe Harnstoffextraktion waren die relativ niedrigen Serumkonzentrationen während der Perfusionsperioden. Ein signifikanter Anstieg der Harnstoffkonzentration in der Perfusionslösung konnte mit steigenden Serumkonzentrationen beobachtet werden; dabei zeigte sich eine lineare Abhängigkeit beider Parameter (Abb. 12, obere Gerade). Über ähnliche Ergebnisse berichteten HICKS und CRUTCHFIELD (195o) bei Magen- und Duodenalperfusionen am Menschen, sowie HEINTZ et al. (1961) bei Ileumperfusion.

Noch geringer war die Harnstoffextraktion im Colonbereich, die einen Maximalwert von 672 mg in 24 Stunden nicht überschritt - eine Senkung des Harnstoffspiegels im Serum der Versuchstiere konnte nicht beobachtet werden. Auch in dieser Versuchsanordnung zeigte sich eine lineare Abhängigkeit zwischen der Harnstoffkonzentration im Serum und in der Perfusionslösung, jedoch lag die Effektivität dieser Methode (auch nach Berücksichtigung niederer Serumwerte) durchschnittlich 4o % unter vergleichbaren Ergebnissen bei Ileumperfusion. Ihre Erklärung fin-

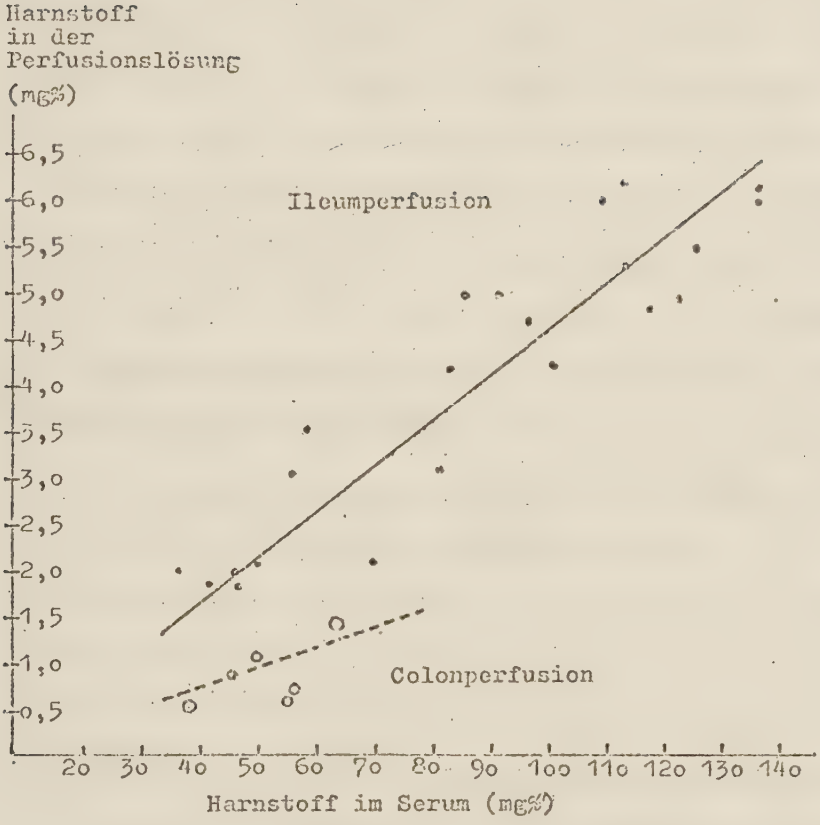

Abb. 12 Beziehung zwischen der Harnstoffkonzentration im Serum und in der Perfusionsflüssigkeit bei Ileum- und Colonperfusion.
(Konstantes Stromzeitvolumen von 2 l/h)

det diese Beobachtung in der hohen physiologischen Absorptionsleistung des Colons. Ein Äquivalent hierzu waren die - im Vergleich zu Ileumperfusionen - niedrigen Harnstoffkonzentrationen in der Dialyselösung bei sich entsprechenden Serumkonzentrationen (Abb. 12, untere Gerade).

Wesentlich günstiger werteten RATNER et al. (1964) ihre Ergebnisse. Mit Subaqualbädern (Spülungen des intakten Dickdarms) erreichten sie bei präurämischen Patienten eine durchschnittliche Reststickstoffsenkung von 11 % des jeweiligen Ausgangswertes.

Unter Berücksichtigung der wenigen bisherigen Erfahrungen mit Perfusion isolierter Colonschlingen ist eine abschließende Beurteilung jedoch nicht möglich.

3. Kreatinin: Die Abhängigkeit der Dialysierfähigkeit eines Stoffes von der Molekülgröße, gültig für semipermeabele Membranen und von HEINTZ et al. (1961) auf das Ileum übertragen, konnte in unseren beiden Versuchsreihen bestätigt werden. So verhielt sich beispielsweise die Kreatinin- zur Harnstoffextraktion im Ileumbereich wie 1 : 4. Anders waren die Verhältnisse bei Colonperfusion zu beurteilen, wo sich die Relation beider Stoffe zugunsten des Kreatinins auf durchschnittlich 1,8 : 1 verschob. Absolut gesehen entsprachen sich jedoch die in 24 Stunden extrahierten Kreatininmengen bei beiden Methoden (Ileum: 480 mg, Colon: 433 mg/die). Das Colon kann also nicht als vikariierendes Exkretionsorgan für Kreatinin bei Niereninsuffizienz angesehen werden.

Eine Erklärung der Relationsverschiebung ist durch die unterschiedliche Penetrationsgeschwindigkeit beider Stoffe sowie die hohe absorptive Leistung des Colons im Verhältnis zum

Ileum gegeben: Im Ileum penetrieren Harnstoff und Kreatinin in Abhängigkeit von ihrer Molekülgröße die Darmwand und werden - bei nur geringgradiger Reabsorption - mit der Perfusionslösung ausgeschwemmt. Im Colonbereich dagegen werden große Flüssigkeitsmengen aus dem Dialysat resorbiert, gleichzeitig wird ein Teil der bereits ins Darmlumen ausgeschiedenen Substanzen wieder reabsorbiert- und zwar wieder im Verhältnis ihrer Penetrationsgeschwindigkeiten. Am Ende der Darmpassage erscheint daher ein im Vergleich zu Ileumperfusionen stärker erniedrigter Harnstoffspiegel in der Dialyselösung bei nur wenig beeinflußtem Kreatininspiegel.

Übereinstimmend mit anderen Untersuchern (MARQUIS, 1948; MALUF, 1950; SCHLOERB, 1958) sahen wir keine effektive Senkung des Serumkreatininspiegels unter der Perfusion (mit einer Ausnahme bei Tier 3). Die Maxima der Kreatininelimination lagen bei Ileumperfusion um 25 %, bei Colonperfusion um 60 % der jeweils maximalen Harnstoffelimination. TWISS und KOLFF (1951) beschrieben eine Kreatininauswaschung von 6,8 % der entfernten Harnstoffmenge.

4. Harnsäure: Bei Ileumperfusion beobachteten wir während der an Tier 1 gesondert durchgeführten Dialysemethode (jeweils zehnminütige Äquilibrierung von 150 ml Perfusionslösung) einen Anstieg der Harnsäurekonzentration in der Perfusionslösung auf 2.6 mg%, bei gleichzeitig signifikantem Abfall des Serumharnsäurespiegels von 11,7 mg% auf 9,5 mg% innerhalb von 8 Stunden. Die kontinuierliche Perfusion mit 2 l/h ergab dagegen nur eine Verringerung des Konzentrationsanstiegs im Serum mit entsprechend niedrigen Dialysatkonzentrationen (zwischen 0,4 und 0,5 mg%). Mit 20 l Dialyselösung konnten maximal

loo mg Harnsäure extrahiert werden, entsprechend 24o mg bei einer 24-stündigen Perfusion. Die Ausscheidung der bei unseren Versuchstieren täglich anfallenden Harnsäuremenge - durchschnittlich 26o mg - war somit in einem Bereich zwischen 7o und 9o % gewährleistet. Ähnliche Ergebnisse beschrieben TWISS und KOLFF (1951) für Ileumperfusionen, während SCHLOERB (1958) über mangelnde Harnsäureelimination im proximalen Dünndarmabschnitt berichtete.

5. Natrium: Während der Perfusion isolierter Ileumschlingen mit PERITOSTERIL I (Basiskonzentration: 141 mval Natrium/l) waren keine wesentlichen Änderungen des Serumnatriumspiegels festzustellen. Konzentrationsschwankungen von 5 mval/l um einen Mittelwert von 146 mval/l traten auch perfusionsunabhängig auf und sind daher in der Gesamtbetrachtung nicht ausschlaggebend. In der Perfusionsflüssigkeit war jedoch eine Zunahme der Natriumkonzentration um durchschnittlich 3-4 mval/l zu verzeichnen. Diese Beobachtung steht damit im Gegensatz zu den Ergebnissen von THOMPSON et al. (1952), die im Ileumbereich hohe Natriumabsorptionen aus der Perfusionsflüssigkeit - entgegen dem Konzentrationsgradienten - beobachteten und daher einen anderen Mechanismus als einfache Diffusion für Natrium annahmen. Auch die Untersuchungen von VISSCHER (1944) mit radioaktiv markierten Natriumionen zeigten eine Absorptionszunahme für Natrium im distalen Dünndarmabschnitt bei gleichzeitiger Ausscheidungsverminderung. SCHLOERB (1958) berichtete über vergleichbare Ergebnisse bei Perfusion proximaler Dünndarmabschnitte urämischer Patienten.

Eine deutliche Natriumabsorption aus der Dialyselösung konnten wir dagegen bei Colondialysen beobachten, gleichzeitig stieg der Natriumspiegel im Serum um einen entsprechenden Wert an. Zu Beginn der Untersuchungen bestand jedoch bei den Versuchstieren eine durch Elektrolytverlust via Transversumafter ausgelöste Hyponatriämie, sowie eine zusätzliche extrazelluläre Überwässerung bei oraler Flüssigkeitszufuhr und mangelnder Ausscheidung, so daß die Natriumabsorption auch als Elektrolytausgleich entlang des Konzentrationsgradienten interpretiert werden kann. DAUGHERTY et al. (1948) beobachteten eine Natriumabsorption auch gegen ein bestehendes Konzentrationsgefälle und forderten daher natriumfreie Lösungen zur Colonperfusion, während HICKS und CRUTCHFIELD (1950) aufgrund unkontrollierbarer Flüssigkeits- und Elektrolytabsorption gänzlich von dieser Methode absahen.

6. Kalium: Einer der ausschlaggebenden Faktoren, die zum Tod der Versuchstiere führten, war die nach doppelseitiger Nephrektomie konstant auftretende Hyperkaliämie. Bei Ileumperfusion konnte keine effektive Senkung des Serumkaliumspiegels beobachtet werden, obwohl die Dialysatkonzentration nach der Darmpassage durchschnittlich 2,5 mval/l betrug. Für einen starken extrazellulären Kaliumabfall fand sich kein Anhalt - im Gegensatz zu den Ergebnissen von MARQUIS und SCHNELL (1948) und später THOMPSON et al. (1952). Letztgenannte Untersucher nahmen im Ileumbereich einen anderen Mechanismus der Kaliumausscheidung als reine Diffusion an, da in der Dialyselösung eine höhere Kaliumkonzentration als im Serum gemessen wurde. TWISS und KOLFF (1951) hatten in Erwartung größerer Kaliumverluste bei Ileumdialysen die Perfusionsflüssigkeit mit

Kalium angereichert.

In unserer zweiten Versuchsreihe (Colonperfusion) zeigte sich nun ein deutlicher Einfluß auf den Serumkaliumspiegel; mit 8 l Dialysat konnte eine Konzentrationsabnahme von o,7 mval/l im Serum erreicht werden, gleichzeitig wurden in der Perfusionslösung Konzentrationen um 1,9 mval/l gemessen. Die bereits erwähnte Diskrepanz zwischen der dabei zu beobachtenden hohen Kaliumelimination und dem relativ geringen Serumkaliumabfall findet möglicherweise ihre Erklärung durch Kaliumverschiebung aus dem Intra- in den Extrazellulärraum bei Acidose. Über ähnliche Ergebnisse bei Duodenal- und Magendialysen berichteten HICKS und CRUTCHFIELD (195o).

7. Calcium: Übereinstimmend mit PYRAH konnte ein deutlicher Calciumentzug durch Ileumperfusion verzeichnet werden. Im Verlauf einer achtstündigen Dialyse fiel die Serumkonzentration um durchschnittlich o,3 mval/l ab. (Maximaler Calciumentzug: 1,o8mval/l). Dabei zeigte die Dialysatkonzentration relativ konstante Werte um 3,8 mval/l (Basiskonzentration: 3,5 mval/l) trotz größerer Schwankungen im Serum. Die von THOMPSON beschriebene exzessive Calciumexkretion im Ileumbereich, selbst gegen höchste Konzentrationsgradienten, konnte nicht bestätigt werden. Ebenso ergab sich während der Perfusion kein Anhalt für eine latente oder manifeste Tetanie. CLARK et al. (1962) fanden bei Darmdialysen am Menschen weder im Ileum- noch Jejunumbereich eine Calciumexkretion, obwohl die verwendete Perfusionslösung kein Calcium enthielt. Vergleichbare Ergebnisse für Colondialysen liegen nicht vor.

8. Chlorid: Bei fast allen Tieren mit Ileumausschaltung konnte

unter der Perfusion ein Anstieg des Serumchloridspiegels beobachtet werden. Die durchschnittliche Konzentrationszunahme betrug nach achtstündiger Perfusion 3 mval/l; um entsprechende Werte war der Chloridspiegel im Dialysat nach der Darmpassage gesunken. Ähnliche Beobachtungen machten THOMPSON et al.(1952). Sehr hohe Chloridabsorptionen aus der Perfusionslösung - bis maximal 26 mval/l - bei nur geringem Anstieg der Serumkonzentration wurden nach Chloridverlust durch Vomitus gefunden.

Weiterhin zeigte sich auch dann eine Chloridabsorption, wenn die Serumkonzentration höher als die Dialysatkonzentration lag. VISSCHER und ROEPKE (1945) fanden ähnliche Verhältnisse nach Instillation von autogenem Serum in Ileumsegmente. Sie begründeten dieses Phänomen mit dem physiologischen Austausch monovalenter Ionen durch die Darmepithelien bei bevorzugter Richtung: Darm - Blut. Im Gegensatz hierzu beschrieb SCHLOERB (1953) einen signifikanten Choridentzug durch Perfusion einer proximalen Dünndarmschlinge.

Für Colonperfusionen konnte aufgrund schwankender Ergebnisse keine einheitliche Aussage getroffen werden; sowohl Chloridabsorption als auch Exkretion konnte in diesem Darmabschnitt beobachtet werden.

9. Blutungen: Übereinstimmend mit THOMPSON konnte in beiden Versuchsreihen eine hämorrhagische Tendenz bei präurämischen bzw. urämischen Zuständen gefunden werden. Sickerblutungen traten in fast allen beobachteten Fällen sowohl in den ausgeschalteten Darmschlingen als auch in den reanastomosierten Darmanteilen auf; die geringe Liquémingabe zur Freihaltung des Cava-Katheters konnte dabei außer Betracht gelas-

sen werden. Gerade zur Heparinisierung fiel noch folgende Beobachtung auf: regelmäßig gelatinierte das so gewonnene Serum bei Harnstoffkonzentrationen ab etwa 6o mg%; eine Tatsache, die zu Schwierigkeiten bei der Serumanalyse durch Verstopfung der Autoanalyzer führte.

Abschließend ist zu sagen, daß weder Ileum- noch Colonperfusionen den Anspruch erheben können, äquivalente Verfahren zu Peritoneal- oder Hämodialysen darzustellen:

- Keine der beiden Methoden zeigte einen therapeutisch wirksamen Effekt auf urämische und präurämische Reststickstoffkonzentrationen im Serum. Ausschlaggebend für die geringe Harnstoff-, Kreatinin- und Harnsäureelimination war die zu langsame Penetrationsgeschwindigkeit der genannten Stoffe durch die Darmwand sowohl im Ileum als auch im Colon, auch bei ausreichend hohem Konzentrationsgefälle.
- Nur durch Perfusion isolierter Colonschlingen konnte ein ausreichender Kaliumentzug bei urämischer Hyperkaliämie gewährleistet werden. Diese Methode erscheint jedoch aufgrund ungünstiger Nebenwirkungen nicht therapeutisch verwertbar (einerseits unkontrollierter Wasser- und Elektrolytverlust durch den Transversumafter, andererseits Flüssigkeitsabsorption aus der Perfusionslösung selbst gegen höchste osmotische Gradienten). Bei Ileumperfusionen konnte ein signifikanter Einfluß auf den Serumkaliumspiegel nicht beobachtet werden.
- Weiterhin sollte jeder Indikationsstellung zur Ileum- oder Colonausschaltung eine Abwägung von Operations-

risiko und zu erwartendem Erfolg vorausgehen, da beide Methoden mit ausgedehnten abdominellen Eingriffen verbunden sind.

Zusammenfassung

Es wird über zwei Versuchsreihen an doppelseitig nephrektomierten Tieren berichtet, bei denen zur Behandlung der sich entwickelnden Urämie isolierte Ileum- bzw. Colonschlingen perfundiert werden. Bei den Ileumschlingen handelt es sich um 1 m lange, terminale Segmente. Diese werden nach Reanastomose des Restdarms mit zwei anus praeternaturales in die Bauchwand eingenäht. Die Colonperfusion wird nach Anlegen eines Transversumafters durchgeführt. Als Perfusionslösung wird eine dem Serumelektrolytgehalt entsprechende Lösung mit unterschiedlicher Osmolarität verwendet; das Stromzeitvolumen in den perfundierten Darmabschnitten beträgt 2 l/h.
Der unterschiedliche Einfluß beider Methoden auf den Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt wird herausgestellt, ebenso die absorptive Leistung des Colons selbst gegen höchste osmotische Gradienten. In keinem der beobachteten Fälle konnte eine Lebensverlängerung festgestellt werden, auch zeigte sich nur bei Colonperfusion eine ausreichende Effektivität zur Beeinflussung einer Hyperkaliämie. Auf die unzureichende Elimination von stickstoffhaltigen Abbauprodukten wird hingewiesen, ebenso wie auf die operativen Risiken beider Methoden.

S c h r i f t t u m

ARLEN,M.: Quantitative alterations in extracellular water by means of gastrointestinal dialysis. Surg.Forum 14:379/1963

BLISS,S., KASTLER,A.O. and NADLER,S.B.: Proc.Soc.Exper. Biol.and Med. 29:1o78/1932

CLARC,J., TEMPLETON,Y.C. and McCUDY,D.K.: Perfusion of isolatet intestinal loops in the management of chronic renal failure. Trans.Amer.Soc.Artif.Intern Organs 8:246/1962

de PEYSTER,F. and STRAUS,F.S.: The use of hypertonic solutions for enteric perfusion. J.Lab.Clin.Med. 34:944/1949

DOUGHERTY,G.W., ODEL,H.M. and FERRIS,D.O.: Continuous lavage of the Colon as a means of treating renal insufficiency: Report of case. Proc.Staff Meet.Mayo Clin. 23:2o9/1948

HEINTZ,R., RENNER,D., MINNER,W.: Die Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz durch wiederholte Perfusion einer isolierten Dünndarmschlinge. DMW 86:813/1964

HICKS,C.M. and CRUTCHFIELD,A.D.: Intestinal lavage in the potassium intoxication of lower nephron nephrosis. Am.J.Med. 9:57/195o

JANKOWSKI,T.: Preliminary report: Simplified method of intestinal dialysis. Pol.Tyg.Lek. 2o:578/1965

JUTZLER,G.A., TRAUT,G. und WEIDLER,K.: Zur intestinalen Dialyse bei Urämie (insbesondere unter Verwendung einer Cyclamat-haltigen Dialyselösung) in: Medikamentöse Therapie bei Nierenerkrankungen G.Thieme Verlag (1971)

KOLFF,W.J.: New ways of treating uremia. London: J. & A. Churchill Ltd. 1947

KOPP, H. und H.J.TOENNIS: Der Einfluß der Temperatur auf die Wirksamkeit der Peritonealdialyse. Münch.med.Wschr. 1o9:2438/1967

MARQUIS, H.H. and SCHNELL,F.P.: The treatment of anuria by intestinal perfusion. Amer.J.med.Sci. 215:686/1948

MALUF,N.S.R.: Urea clearance by perfusion of the intact small intestine in man. J.Urol. 7o:3o7/1948

MALUF, N.S.R.: Intestinal and gastric perfusion in a patient with severe chronic uremia.
J.Urol. 64:268/1950

MICHON,P., CHALNOT,A.LARCAN,A.,PICARD,J.M. et VICHARD,P.: Un cas remarquable d'insuffisance rénale post-traumatique. Guérison obtenue après trois séances de rein artificiel et trois dialyses intestinales.
Rev.Med.Nancy 85:675/1960

ODEL,H.M. and FERRIS,D.O.: Continuous lavage of the small intestine as a means of treating renal insufficiency. Report of case.
Proc.Staff.Meet. 23:201/1948

OPPENHEIMER,G.D. and ROSENTHAL,S.: Intestinal irrigation in the treatment of certain types of uremia: a preliminary report.
J.Mount Sinai Hosp. 14:308/1950

PENDLETON,W.R. and WEST,F.E.: Passage of urea between the blood and the lumen of the small intestine.
Am.J.Physiol. 101:391/1932

PYRAH, L.N.and CARE,A.D.: The use of an isolated loop of ileum as an auxiliary kidney.
Brit.J.Urol. 29:45/1957

RATNER,N.A.,DUNAJEWSKI,G.A.,GLESER,G.A.,SPIVAK,G.L.und JASCHGUR,F.M.: Peritoneal- und Darmdialysen bei chronischer Niereninsuffizienz.
Z.Urol. 58:125/1965

SCHLOERB,P.R.: Enterodialysis - an approach to the problem of renal substitution.
Surg.Forum 7:58/1956

SCHLOERB,P.R.: The management of uremia by perfusion of an isolated jejunal segment: with observations of the dynamics of water and electrolyte exchange in the human jejunum.
J.clin.Invest. 37:1818/1958

SCHLOERB,P.R.: Peritoneal dialysis and newer methods of intestinal perfusion in renal failure.
Arch.intern.Med. 102:914/1958

SCHLOERB,P.R.: The management of uremia by perfusion of the isolated proximal half of the small intestine in the human: a preliminary report.
J.Urol. (Baltimore) 81:49/1959

STEINITZ,H.: Klin.Wschr. 1:949/1927

STRAT,C., RUSSU,G.,LUNGU,I.: Treatment of acute attacks of renal insufficiency in the course of chronic nephropatics by intestinal dialysis.
Rev.Mediochir.Jasi. 70:307/1966

THOMPSON, jr.W.S., LEWIS,J.J., ALVING,A.S.: Physiological changes during perfusion of the isolated intestinal loop in chronic uremia.
J.Lab.Clin.Med. 39:69/1952

TEUBNER,H.: Die Magendialyse.
Zentralbl.f.Chir. 2o:697/1968

TRUNINGER,B.: Wasser- und Elektrolytfibel. Thieme 1967

TWISS,E.E. and KOLFF,W.J.: Treatment of uremia by perfusion of an isolated intestinal loop.
J.Amer.Med.Ass. 146:1o19/1951

VISSCHER,M.B., PETCHER,E.S., CARR,C.W., GREGOR.H.P.,BUSHEY,M.S. BARKER, D.E.: Isotopic tracer studies on movement of water ions between the blood and intestinal lumen.
Amer.J.Physiol. 142:55o/1944

VISSCHER,M.B. and ROEPKE,R.R.: Osmotic and elektrolyte concentration relationship during absorption of autogenous serum from ileal segments.
Amer.J.Physiol. 144:457/1945

VOGEL,G. und I.STOECKERT: Flüssigkeits- und Substanzbewegungen durch die Mucosa verschiedener Abschnitte des Darms von Ratten bei Angebot isotoner und hypotoner Lösungen von Natrium-Cyclohexansufamat - einem Natriumsalz von geringer Penetrabilität.
Pflügers Arch.ges.Physiol. 3o1:76/1968

WETZEIS,E.: Hämodialyse und Peritonealdialyse. Springer 1969

WHITE,B.H. and HARKINS,H.N.: Treatment of experimental uremia by intestinal dialysis.
J.Lab.Clin.Med. 32:4134/1947

An dieser Stelle sei meinem verehrten Lehrer, Herrn Prof.Dr.med.C.E. A l k e n , mein besonderer Dank ausgesprochen für die Überlassung des Dissertationsthemas, ebenso Herrn Prof.Dr.med.J. S ö k e l a n d und Herrn Prof.Dr.med.P. M a y für ihre fachliche und sachliche Unterstützung bei der Durchführung der Tierversuche sowie für ihren Rat bei der schriftlichen Abfassung dieser Arbeit. Danken möchte ich auch Herrn Prof.Dr.med.G.A. J u t z l e r für kritische Hinweise und wertvolle Anregungen, die wesentlich zur Gestaltung dieser Arbeit beigetragen haben.

Lebenslauf

1945 Am 4. September in Völklingen/Saar geboren.

1951 Einschulung in Luisenthal/Saar.

1953 Einjähriger Aufenthalt in Bilbao/Nordspanien. Weitere schulische Ausbildung im dortigen Colegio Alemán.

1955 Aufnahme in das Staatliche Ludwigs-Gymnasium in Saarbrücken.

1964 Abitur.
Danach Studium der Medizin in Saarbrücken (Homburg), Freiburg, Innsbruck und Kiel.

1969 Medizinisches Staatsexamen an der Universität des Saarlandes.
Anschließend einjährige Medizinalassistentenzeit im Saarland und in Berlin.

1971 Approbation, danach intensivmedizinische Ausbildung an der III. Inneren Klinik des Rudolf-Virchow-Krankenhauses in Berlin.

1972 Seit April wiss.Assistent an der Urologischen Klinik im Klinikum Westend der F.U. Berlin.